

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

54

No

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

S. STUTINSKY

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Né le 8 mars 1909, à Creutzwald-la-Croix (Moselle)

CONTRIBUTION

A LA

PHYSIOLOGIE HYPOPHYSAIRE DES BATRACIENS

Les corrélations
opto-pituito-mélanocytiques chez la Grenouille

Président: M. Léon BINET, Professeur

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS

Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1939

CONTRIBUTION
A LA PHYSIOLOGIE HYPOPHYSAIRE DES BATRACIENS

Les corrélations opto-pituito-mélanocytiques chez la Grenouille



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°.....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

S. STUTINSKY

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Né le 8 mars 1909, à Creutzwald-la-Croix (Moselle)

CONTRIBUTION

A LA

PHYSIOLOGIE HYPOPHYSAIRE DES BATRACIENS

Les corrélations

opto-pituito-mélanocytiques chez la Grenouille

Président: M. Léon BINET, Professeur

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS

Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	Marcel LABBÉ.
	LEREBOULLET.
	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies des enfants.....	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
	TERRIEN.
	MARION.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose.....	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Assistance Médico-sociale	
Professeurs sans chaire.....	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMÉLINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) ..	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL	Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy) ..	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI ...	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÊGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS .	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.	SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCO	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLÉRY- RADOT			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AVANT-PROPOS

Au début de ce travail, j'exprime, à tous ceux qui ont contribué à ma formation médicale et scientifique toute ma reconnaissance.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

MM. les Professeurs:

ACHARD;
DUVAL;
LENORMANT;

MM. les Professeurs agrégés:

AUBERTIN;
MOUQUIN;

M. le Docteur:

SAINTON;

A mes Maîtres d'Externat

M. le Docteur:

GUIMBELLOT, 1932-1933;

MM. les Professeurs:

CROUZON (*in memoriam*), 1933-1934;
CHIRAY, 1934-1935;
BINET, 1935-1936.

Ce travail a été fait au Laboratoire de Biologie expérimentale de la Sorbonne. M. le Professeur Et. RABAUD, pendant plusieurs années, par ses conseils, sa sollicitude, sa bienveillance a considérablement facilité mes recherches;

qu'il veuille bien trouver ici un témoignage de ma reconnaissance et de mon respectueux attachement.

Je remercie profondément M. le Professeur R. COLLIN, de Nancy, pour l'accueil si amical qu'il m'a réservé dans son Laboratoire; il m'a constamment encouragé à poursuivre ce travail et n'a jamais cessé d'y porter l'intérêt le plus soutenu. Je lui dois beaucoup, et à maintes reprises, on trouvera dans cet exposé un reflet de ses beaux travaux.

M. le Professeur L. BINET me fait le grand honneur de présider cette thèse. Il me donne ainsi une nouvelle preuve de sa grande bienveillance, qui, depuis longtemps déjà, a été pour moi le plus précieux des encouragements. Qu'il veuille bien accepter l'expression de ma profonde gratitude.

Je suis heureux de pouvoir remercier ici, M. le Professeur P. FLORENTIN. Pendant mon séjour au Laboratoire d'Histologie de Nancy, j'ai souvent abusé de son temps et de sa complaisance. Sa connaissance approfondie de l'Hypophyse des Vertébrés Inférieurs m'a été particulièrement utile. Il m'a confié une partie importante de son matériel et je lui dois de nombreuses microphotographies.

INTRODUCTION

La question des corrélations opto-pituito-mélanocytiques comprend d'une part, l'étude du réflexe « opto-pituitaire », d'autre part, l'étude de la régulation humorale par l'hypophyse du degré d'expansion du mélanocyte. La notion d'un arc réflexe, à point de départ rétinien ayant l'hypophyse comme organe effecteur est encore récente. Il me paraît donc nécessaire d'en expliquer brièvement la genèse, liée à l'évolution de nos idées sur les changements rapides de la coloration des téguments chez les Batraciens.

Ce phénomène est connu depuis fort longtemps. Dès 1758 RÖSEL VON ROSENDORF en avait fait une étude détaillée. Bientôt un très grand nombre de physiologistes essayèrent de comprendre le déterminisme de ces changements de coloration. On s'aperçut assez vite que ces variations résultaient d'une répartition nouvelle du pigment et que cette redistribution se faisait, grâce aux changements de forme des cellules « pigmentophores » ou « chromatophores », qui contenaient les grains de pigment. Parmi les nombreuses causes possibles, déterminant la « pigmentocinèse », le facteur « lumière » devait acquérir une importance de plus en plus considérable; suivant l'éclairement plus ou moins intense, suivant la « couleur »; du fond sur lequel vivent les animaux, l'état de la cellule pigmentaire varie: contractée sur fond clair elle s'étale sur un fond sombre. Il y avait là, un cas remarquable d'homochromie, « d'adaptation » à la couleur du fond, qui ne devait pas cesser d'intriguer les biologistes.

Mais comment la lumière intervient-elle? Directement, ou par l'intermédiaire du système nerveux? Dans l'une ou l'autre hypothèse, quel était le mécanisme physiologique de la contraction et de l'expansion du chromatophore? On se ren-

dit alors compte que la suppression des yeux, supprimait la faculté « adaptative » aux fonds. On était donc en présence d'un réflexe à point de départ oculaire ayant les chromatophores comme organes effecteurs: un *réflexe opto-chromatophorique*.

Cette conception pouvait subsister sans trop de peine tant que l'on ignorait l'action de l'hypophyse sur la cellule pigmentaire. Cette acquisition de la physiologie du chromatophore est de date récente. Elle coïncide avec la révision de nos connaissances sur le complexe hypophyso-tubérien, à la suite précisément d'expériences faites sur le Têtard et la Grenouille. C'est en 1922, que HOGBEN d'une part, WINTON d'autre part, répétant sur la Grenouille adulte les expériences de SMITH (1916) et d'ALLEN (1916) sur le Têtard, constatèrent l'action chromatophorodilatatrice de l'hypophyse, dont la suppression entraîne une contraction permanente des mélanocytes.

Une Grenouille hypophysectomisée perd aussi son « réflexe adaptatif ». Il devenait donc évident que la lumière n'agissait sur l'état du mélanocyte qu'en modifiant la sécrétion hypophysaire. Dès lors, on voulut régler le jeu des chromatophores par un mécanisme uniquement humoral. On expliquait maintenant l'étalement du chromatophore, mais comment se faisait la contraction? Certains voulurent laisser au système nerveux sympathique, le rôle chromatophoroconstricteur. D'autres, rappelant les expériences déjà anciennes de CORONA et MORONI (1898), qui avaient montré l'effet chromatophoroconstricteur de l'adrénaline, entrevirent une solution assez simple, résultant du jeu de l'équilibre surrénalo-hypophysaire.

Mais le problème est infiniment plus complexe. En effet, il ne suffit pas d'établir par une minutieuse analyse physiologique, que l'hypophyse, la surrénale, le système nerveux sympathique et la lumière peuvent conditionner l'état du chromatophore, il faut encore montrer comment, et dans quelle mesure ces facteurs interfèrent. C'est là le point délicat. La méthode physiologique rapide, élégante et précise, doit alors céder le pas à une observation biologique patiente et prolongée de l'animal placé dans des conditions variées.

Car si l'expérience physiologique révèle bien les « possibilités » d'un appareil, seule l'observation biologique peut démontrer que ce potentiel est réellement utilisé.

Cette étude biologique, devrait nous donner bientôt une théorie complète de la pigmentocinèse. Mais cette synthèse s'avère difficile: ne s'agit-il pas en fait, d'étudier d'abord les rapports complexes de l'hypophyse et des autres glandes endocrines, d'envisager ensuite l'influence du système endocrinien sur l'organisme, d'examiner enfin les interactions de cet organisme avec le milieu?

Les occasions de faire une synthèse de ce genre sont assez rares. Nous ne connaissons que peu de cas où, dans une série de corrélations, chaque élément soit facilement accessible à l'expérimentation et précisément, l'étude des variations chromatiques de la Grenouille réalise une exception favorable. Elle oriente vraiment la physiologie hypophysaire dans des voies nouvelles.

La régulation de la sécrétion hypophysaire est un des problèmes fondamentaux de l'endocrinologie. Nous savons déjà que toute modification des autres glandes endocrines retentit secondairement sur son fonctionnement. Nous savons aussi que son régime peut être modifié par des excitations nerveuses qui aboutissent à l'hypothalamus, origine des fibres sécrétrices (ou inhibitrices) de l'hypophyse (1). Cette glande peut donc être considérée comme un organe effecteur, réagissant à de véritables réflexes d'origine *interne*. L'étude des réflexes du genre « opto-pituitaire » nous montre que l'hypophyse réagit aussi à des excitations *externes*, comme la lumière, et c'est là un fait d'une très grande portée générale.

KOLLER et RODEWALD (1933), les premiers, montrèrent l'influence de l'éclairement sur l'activité mélanophorodilatatrice des extraits d'hypophyse de Grenouille. Cette activité disparaît complètement ou diminue dans une proportion très importante à l'obscurité. Ils purent montrer que la lumière exerçait ses effets par l'intermédiaire du nerf optique. COLLIN (1935) entreprit de donner à ce phénomène une base morphologique et attira l'attention sur des fibres ner-

(1) L'hypophyse, en particulier le lobe antérieur, reçoit encore des excitations transmises par le sympathique cervical.

veuses amyéliniques, qui, chez le Cobaye, semblent se détacher du nerf optique au niveau du chiasma. Ces fibres que l'on a appelé aussi « rétino-tangentiellles » (ROUSSY et MOSINGER), se dirigent vers l'hypothalamus et pourraient par conséquent être en liaison avec les centres agissant sur l'hypophyse. Enfin, chez la Grenouille même, on constata des modifications cytologiques de l'hypophyse sous l'influence d'éclairements variés [FLORENTIN et STUTINSKY (1936), STUTINSKY (1938)].

L'ancienne conception d'un « réflexe opto-chromatophorique », née de l'ignorance du rôle que joue l'hypophyse dans la pigmentocinèse, est donc erronée. La glande pituitaire est un relai indispensable entre l'organe récepteur de l'excitation lumineuse (l'œil) et l'élément qui réagit à cette excitation (le mélanocyte): seule l'hypothèse d'une corrélation opto-pituito-mélanocytaire est conforme aux faits.

Sans doute, n'est-ce là qu'une première approximation, et déjà nous entrevoyons la possibilité d'introduire dans ce schéma, la surrénale et le système nerveux sympathique. Malheureusement, les documents à ce sujet sont encore trop rares, et de nombreuses questions restent actuellement sans réponse. On ne cherchera donc pas, dans ce travail, une solution complète du problème de la pigmentocinèse chez la Grenouille. J'ai essayé seulement de montrer comment devait être posé ce problème et d'en faire une mise au point. J'ai voulu mettre en lumière les nombreux faits publiés ces dernières années et qui semblent définitivement acquis. Mais j'ai insisté aussi sur les lacunes. Différents problèmes que je n'ai pu qu'effleurer ici sont en ce moment à l'étude et j'espère, dans la suite, pouvoir apporter une solution à quelques-uns d'entre-eux.

*
* *

Ce travail comprend trois parties:

La première est consacrée à l'anatomie et à l'histologie de l'hypophyse de la Grenouille;

la seconde au mélanocyte;

la troisième à l'étude des corrélations opto-pituito-mélanocytiques.

Dans un mémoire de ce genre, qui, en dehors des recherches originales qu'il relate, vise à être une mise au point, la bibliographie occupe une place importante. Elle a été faite soigneusement: je crois n'avoir omis rien d'important en ce qui concerne l'hypophyse et le mélanocyte de la Grenouille. Je n'ai retenu les autres références que dans la mesure où je les ai utilisées au cours de mon exposé.

*
* *

Tous les dessins, même les schémas, ont été faits à la chambre claire; aucune des microphotographies reproduites n'a subi de retouches.

PREMIÈRE PARTIE

Etude anatomique et histologique
de la glande pituitaire de la grenouille

GÉNÉRALITÉS

L'étude anatomique et histologique de la glande pituitaire de la Grenouille a déjà été faite, et très bien faite, par de nombreux auteurs. Aussi n'ai-je pas l'intention de reprendre ici cette question dans le détail. Je me bornerai à rappeler ce qu'il me paraît indispensable de connaître de l'anatomie et des rapports de la glande hypophysaire pour en entreprendre l'étude expérimentale, et dans la partie histologique, j'insisterai surtout sur certaines questions plus étroitement en rapport avec le fonctionnement de la glande.

Auparavant, je voudrais régler une question de terminologie, qui se pose constamment à celui qui parcourt les travaux relatifs à l'hypophyse des Vertébrés Inférieurs. Chez les Vertébrés Supérieurs, on parle indifféremment de lobe glandulaire ou antérieur, de lobe nerveux ou postérieur. Ces appellations sont inapplicables aux diverses parties de l'hypophyse des Batraciens. Chez ces derniers, en effet, le lobe glandulaire est *topographiquement* situé en arrière, le lobe nerveux en avant. Les anciens auteurs, BRAEM [53], HALLER [167], GAUPP [151], STERZI [153], STENDELL [364], appellent toujours le lobe nerveux, lobe « antérieur » et le lobe glandulaire, lobe « postérieur ». Pour éviter tout mal entendu, je propose, après d'autres, de rejeter les désignations topographiques et de désigner les différentes parties de l'hypophyse des Batraciens Anoures de la façon suivante :

1° Lobe PRINCIPAL ou DISTAL (TILNEY)

pour *pars anterior*, lobe antérieur, lobe chromophile (STERZI);

- 2° Lobe INTERMÉDIAIRE ou *pars intermedia*
pour lobe chromophile (STERZI), lobe juxta-nerveux
(GENTÈS);
- 3° Lobe NERVEUX ou *pars nervosa*
pour lobe postérieur, lobe infundibulaire;
- 4° Lobes LATÉRAUX ou *pars tuberalis*.
-

CHAPITRE PREMIER

ANATOMIE MACROSCOPIQUE

Sur les quatre parties qui composent l'hypophyse de la Grenouille adulte, deux seulement sont nettement visibles à

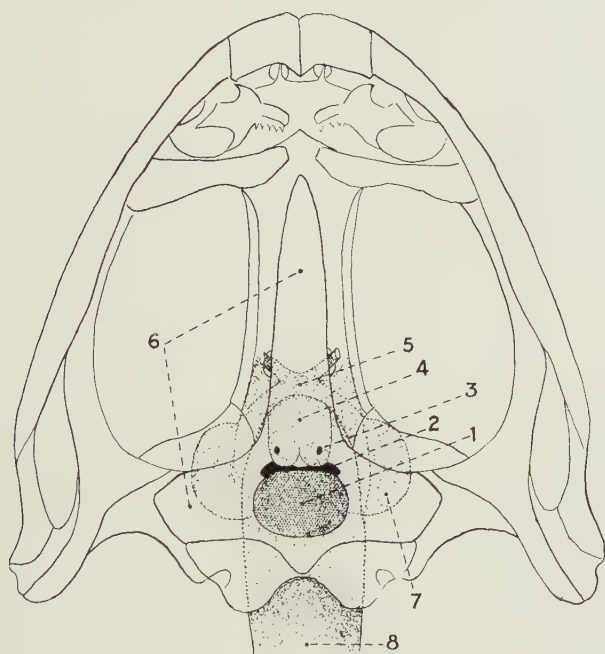


FIG. I

Face inférieure d'un cerveau de Grenouille (*R. esculenta*) montrant, à travers l'os parabasal supposé transparent, les rapports de l'hypophyse et de l'infundibulum.

- | | |
|------------------------|-----------------------------------|
| 1. Lobe principal. | 5. Chiasma optique. |
| 2. Lobe intermédiaire. | 6. Os parabasal ou parasphénoïde. |
| 3. Lobe latéral. | 7. Lobe optique. |
| 4. Infundibulum. | 8. Moelle. |

l'œil nu ou à la loupe: le lobe principal, la *pars intermedia*. Dès que l'on a enfoncé l'os parabasal, on aperçoit sur la base

du cerveau et d'avant en arrière (fig. 1): le *chiasma optique*, avec son croisement complet en arrière duquel on reconnaît le plancher infundibulaire. Celui-ci possède une légère dépression médiane et se termine en arrière par un épaississement qui soutient le *lobe nerveux*, presque totalement invisible. Le *lobe principal* est au contact de ce renflement infundibulaire; il est ovoïde à grand axe transversal et flanqué de chaque côté à sa partie antéro-latérale par les cornes du *lobe intermédiaire*.

LOBE PRINCIPAL

Le lobe principal est une petite masse rosée, ovoïde, aplatie, à grand axe transversal. Il peut atteindre 1 mm. à 2 mm. de largeur et 0 mm. 5 à 1 mm. de diamètre dans le sens antéro-postérieur.

Son bord postérieur, convexe est libre. Le bord antérieur, irrégulier est en contact intime avec le lobe intermédiaire dans lequel le lobe distal s'enfonce en coin au niveau de son tiers moyen. En arrière et latéralement, le lobe distal est entouré d'une formation dérivée des plexus choroïdes: le sac vasculaire.

LOBE INTERMÉDIAIRE

Le lobe intermédiaire n'est visible qu'en partie; il est recouvert dans sa partie moyenne par le bord antérieur du lobe principal. Seules, sont visibles les cornes latérales, qui émergent de chaque côté au niveau de l'union du bord antérieur et du bord postérieur du lobe principal. Ces deux cornes sont cylindriques, plus ou moins allongées, plus ou moins volumineuses; elles s'enfoncent parfois assez loin, latéralement, sous le rebord osseux.

LOBE NERVEUX

Le lobe nerveux est caché sous le lobe intermédiaire et l'épaississement du plancher infundibulaire.

L'INFUNDIBULUM

Entre l'infundibulum et la *pars intermedia* paraît exister un vide et ces deux parties semblent sans liaison anatomique.

En réalité, en y regardant de près, on aperçoit dans la profondeur une petite masse triangulaire, qui correspond au renflement de la paroi postérieure de l'infundibulum. Cette masse supporte le lobe nerveux situé plus profondément et sa paroi postérieure entre en contact avec le lobe intermédiaire.

L'infundibulum est facile à identifier entre le chiasma optique et l'hypophyse. Presque restangulaire, mais se rétrécissant vers l'arrière, long de 2 mm. environ, large de 1 mm., il présente un sillon médian, net surtout dans le tiers postérieur, qui le partage en deux parties égales. De chaque côté de ce sillon, dans la partie extérieure du tiers postérieur, se trouvent, invisibles à l'œil nu, les lobes latéraux de l'hypophyse. Il est très important de préciser ici leur position. Incrustés pour ainsi dire dans l'infundibulum, de taille extrêmement petite, sans aucun lien avec les autres parties glandulaires, ils constituent une des difficultés de l'hypophysectomie totale chez la Grenouille. De même, une intervention sur l'infundibulum, pratiquée trop près de l'hypophyse, risque de les léser.

CHAPITRE II

ANATOMIE MICROSCOPIQUE

Pour étudier plus en détail les rapports des différentes parties de l'hypophyse, il nous faut recourir à une étude d'anatomie microscopique, que nous ferons suivant les cas sur des coupes sagittales, frontales ou transversales.

I. — CAPSULE CONJONCTIVE

L'examen macroscopique permet de distinguer différentes parties dans l'hypophyse. L'examen microscopique le confirme. Il montre de plus que ces différents segments sont unis entre eux par une capsule conjonctive. Elle est commune à tous les lobes et limite ceux-ci là où ils n'entrent pas directement en contact.

Par sa face extérieure, la capsule adhère au feuillet durermérien et au sac vasculaire.

Par sa face profonde, la capsule d'enveloppe envoie à l'intérieur de l'organe des prolongements qui contribuent à la formation du stroma conjonctif de la glande, à vrai dire très réduit chez la Grenouille.

II. — LOBE PRINCIPAL

L'étude de l'anatomie microscopique du lobe principal de l'hypophyse des Batraciens Anoures a déjà été faite par de très nombreux auteurs, BRAEM [53], HALLER [167], BOSCHENECK [46] STERZI [365], GENTÈS [153], STENDELL [364], ATWELL [13] HEWER [176], SKLOWER [349] DE BEER [26], WEINBERG [412], FLORENTIN [133], SATO [335] et d'autres.

Les descriptions les plus complètes sont celles de GENTÈS et de STENDELL. La description que je vais en donner est dans ses grandes lignes, parallèle à celles de ces auteurs. J'insisterai cependant sur un certain nombre de points qui leur ont échappé.

Sur une coupe sagittale et médiane, le lobe principal se présente sous la forme d'un triangle à sommets arrondis

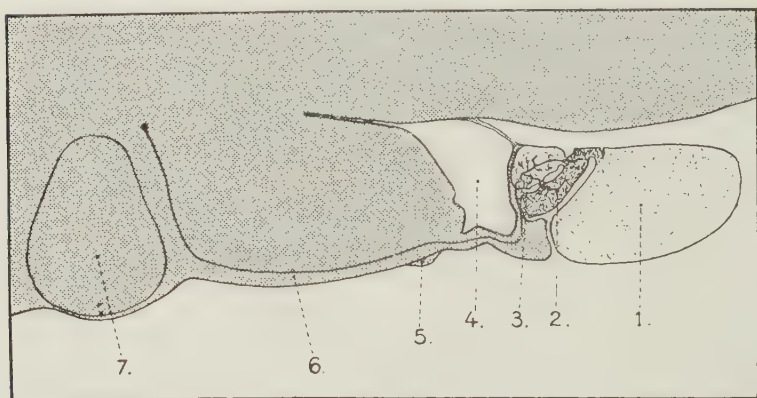


FIG. 2

Coupe schématique sagittale d'un cerveau de Grenouille (*Rana temporaria*); comparer avec la fig. 3.

1. Lobe principal.
2. Lobe intermédiaire.
3. Lobe nerveux.
4. Recessus infundibulaire.
5. Lobe latéral (situé en réalité beaucoup plus en dehors.)
6. Faisceau nerveux « rétro-optique pituitaire », d'après WEINBERG.
7. Chiasma optique.

(fig. 2 et 3). Le côté supérieur répond à la base du cerveau, dont il n'est séparé que par la méninge et des vaisseaux. Le côté inférieur est comme nous le savons déjà, en contact avec l'os parabasale, qui n'a pas de dépression en selle turcique pour loger la glande. Le côté oblique, en haut et en avant, présente sur des coupes antéro-postérieures des rapports variables, suivant que l'on considère des coupes médianes ou très latérales (fig. 4). Sur les coupes latérales, la paroi antérieure est en rapport, sur toute sa hauteur, avec la face postérieure du

lobe intermédiaire: sur les coupes sagittales, ce rapport n'existe que dans les deux tiers supérieurs, tandis que le tiers inférieur correspond à l'épaississement du plancher infundibulaire.

Parfois les coupes donnent l'impression que ces rapports ne sont pas très étroits, mais ce sont là artefacts de prépa-

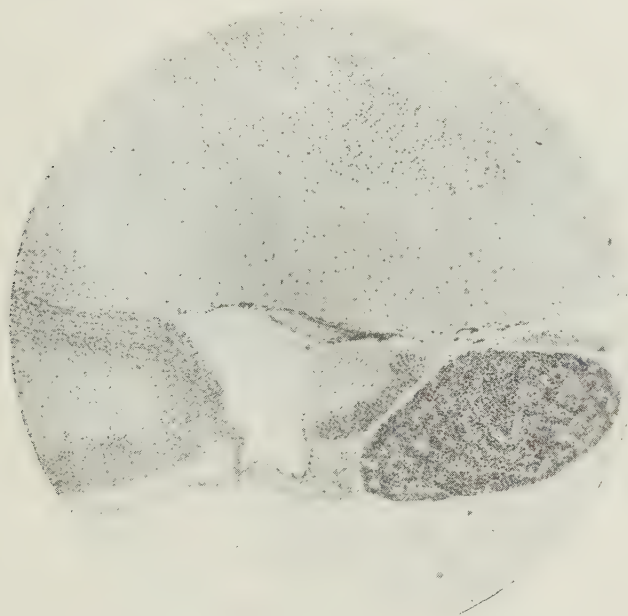


FIG. 3

Coupe sagittale d'un cerveau de Grenouille $\times 65$.

Fix. sublimé acétique. Col. hém., éosine.

Voir les explications de la fig. 2.

(Microphoto: P. FLORENTIN. — Lab. d'Hist. Fac. Méd., Nancy)

ration et GENTÈS l'a bien noté: « Dans la plupart des figures qui les représentent, les deux portions de la glande pituitaire sont séparées par un intervalle très sensible. Mais ce dernier est artificiellement produit par les manipulations que l'on fait subir aux pièces. » Le lobe principal et le lobe intermédiaire sont bien en contact, séparés par une mince lame conjonctive. Cette lame existe sur toute la hauteur, mais, à

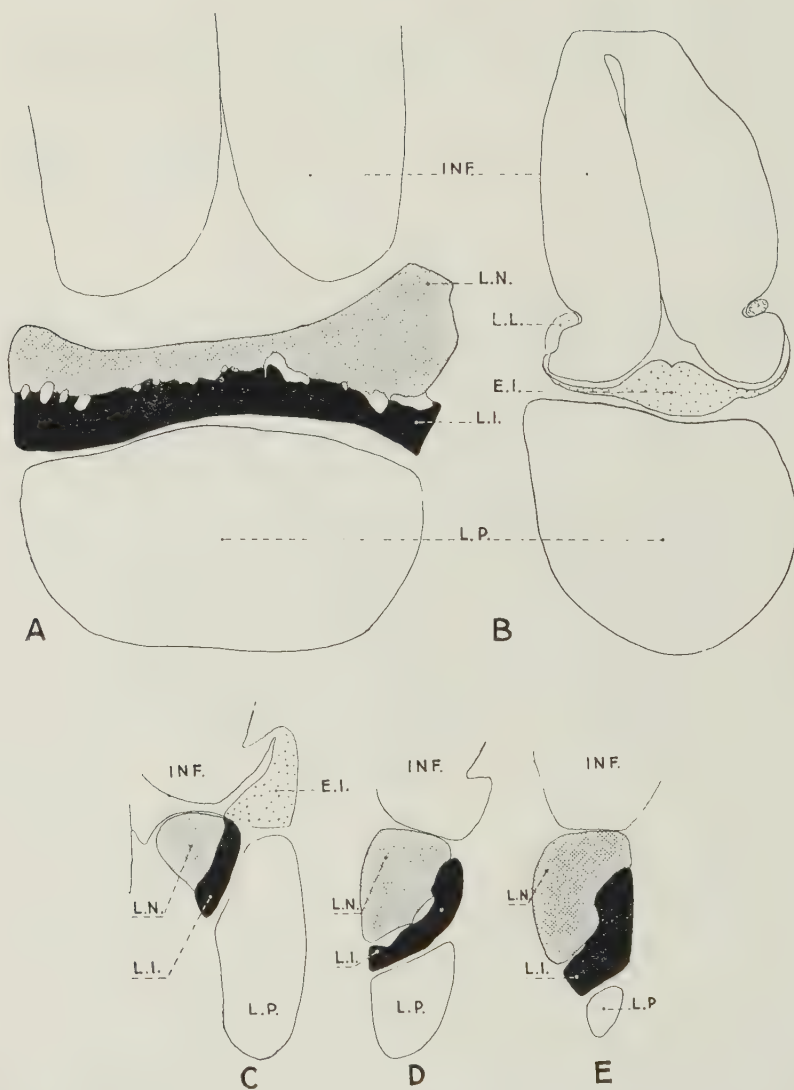


FIG. 4

Schémas montrant les rapports des divers lobes hypophysaires suivant l'orientation et le niveau des coupes.

1^o coupes frontales, (A) au tiers moyen, (B) au tiers inférieur.

2^o coupes antéro-postérieures, (C) sagittale; (D et E) parasagittales. La coupe E représente une section passant très en dehors.

inf.: infundibulum; *e.i.*: épaississement infundibulaire; *l.n.*: lobe nerveux; *l.i.*: lobe intermédiaire; *l.p.*: lobe principal; *l.l.*: lobe latéral.

première vue, elle paraît interrompue dans sa partie supérieure et médiane, où elle semble laisser passer un « pont épithélial » reliant le lobe distal au lobe intermédiaire. Ce pont a été vu et décrit pour la première fois, chez le Crapaud, par GENTÈS; dans la suite, ce détail de structure a été ignoré par tous les autres auteurs. Je l'ai retrouvé d'une

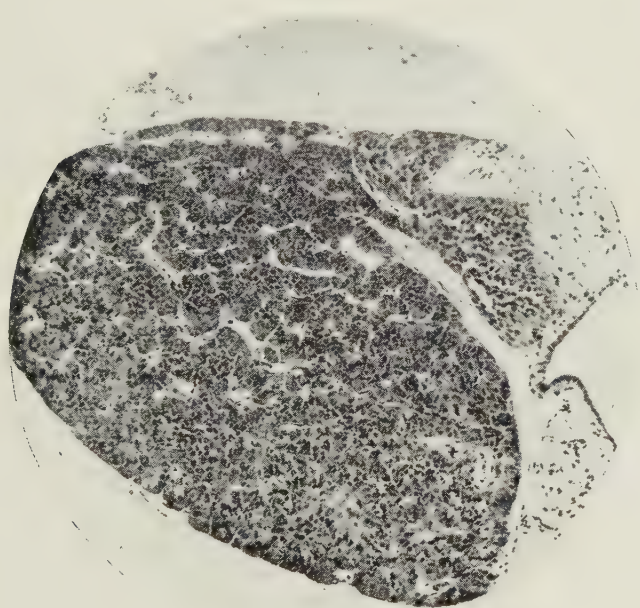


FIG. 5

Coupe sagittale d'une hypophyse de Grenouille montrant nettement le pont épithélial qui relie le lobe principal au lobe intermédiaire.

Fix. Bouin. Col. Hémat., érythrosine, vert lumière. Gross.: 90 diam.

(Microphoto P. FLORENTIN - Lab. d'Hist. Fac. Médecine, Nancy)

façon constante chez *Rana temporaria* et chez *Rana esculenta* (fig. 5). Mais l'examen de coupes frontales, parallèles à la base du cerveau, me permet de compléter nos informations sur ce point et de préciser le caractère véritable de cette union. Sur des coupes ainsi orientées, on constate, que le « pont » est fait en réalité de petits prolongements épithéliaux cunéiformes assez nombreux qui s'enfoncent dans le

lobe intermédiaire sur *toute sa largeur*. Cette intrication intime ne va d'ailleurs pas jusqu'à la continuité, les deux segments restant toujours séparés par la lame conjonctive.

L'aspect du lobe principal est tout différent, lorsque la coupe tangentielle passe par un autre niveau. A la limite du tiers supérieur et du tiers moyen il apparaît comme un disque dont la partie antérieure se serait aplatie en venant s'appliquer contre le lobe intermédiaire. Plus bas, au niveau du tiers inférieur, sa face antérieure est évidée en son centre pour recevoir l'épaississement ovoïde du plancher infundibulaire (fig. 4 A et B).

III. — LOBE INTERMÉDIAIRE

La description du lobe intermédiaire est plus simple.

Sur des coupes sagittales, le lobe intermédiaire à une section quadragulaire orientée légèrement en avant et en bas. Il est comme écrasé à ce niveau entre le lobe nerveux et le lobe principal. Au contraire, au fur et à mesure que les coupes sont plus latérales, la surface qui correspond à la section de ce lobe devient de plus en plus considérable. GENTÈS a comparé ce segment de l'hypophyse de la Grenouille à une lentille biconcave. « Il présente par conséquent un minimum d'épaisseur à sa partie moyenne tandis que les deux extrémités sont au contraire renflées » (fig. 4).

Sa face postérieure est en rapport avec le lobe principal, nous venons de l'étudier plus haut.

Sa face supérieure se continue avec celle du lobe distal, parallèle à la base du cerveau moyen.

La face inférieure est soutenue, dans sa partie moyenne, par l'épaississement du plancher infundibulaire. De chaque côté, en s'élargissant dans le sens vertical, le lobe intermédiaire va envelopper cette dépendance de l'infundibulum, et sa base va entrer en contact, tout comme le lobe principal, avec la paroi osseuse.

La face antérieure de la *pars intermedia* est en rapport avec le lobe nerveux, en partie seulement dans le tiers moyen, mais sur toute la hauteur sur les côtés. Ce rapport est, au point de vue histophysiologique, le plus intéressant.

La séparation entre le lobe nerveux et le lobe intermédiaire suit une ligne sinueuse, conditionnée en partie, par les dispositions si variées qu'affectent à ce niveau les nombreuses sections de vaisseaux. Une lame conjonctive, cette fois nettement et irrégulièrement discontinue, permet des rapports morphologiques et fonctionnels étroits entre ces deux lobes. Cette disposition rend possible le passage de la colloïde du lobe intermédiaire dans ce lobe nerveux et la terminaison de fibres nerveuses au contact de la *pars intermedia*. Pour GENTÈS, « l'intimité des rapports qui l'unissent au lobe nerveux, justifie pour le segment clair (c'est-à-dire le lobe intermédiaire) le nom de *lobe juxta-nerveux* ».

Nous avons ainsi terminé la description des rapports de la partie glandulaire de l'hypophyse. En réalité, la description des lobes latéraux trouverait sa place ici. Cependant, comme ces parties sont devenues absolument indépendantes au cours du développement, nous les décrirons après avoir étudié le lobe nerveux.

IV. — LOBE NERVEUX

Avant de décrire le lobe nerveux, rappelons brièvement, comment est formée la paroi inférieure et postérieure de l'infundibulum.

La paroi inférieure de l'infundibulum est un prolongement de la *lamina post-optica*, qui, d'abord horizontale, devient brusquement verticale et passe devant le lobe nerveux pour rejoindre par une mince lame épendymaire la base du cerveau. A l'union du segment horizontal et vertical, limitant la partie la plus déclive de la cavité du troisième ventricule, les coupes sagittales ou tangentielles montrent un épaississement ovoïde, qui soutient le lobe nerveux et le lobe intermédiaire, et touche en arrière au lobe distal.

Le volume du lobe nerveux est peu important. Comme pour la *pars intermedia*, la surface de sa section antéro-postérieure varie suivant qu'elle se rapproche plus ou moins de la ligne médiane.

Quadrangulaire à la périphérie, descendant assez bas pour se continuer avec le plan horizontal commun au lobe distal et intermédiaire, il n'est en rapport, sur les coupes sagittales,

qu'avec le tiers supérieur de la paroi postérieure du processus infundibulaire. A ce niveau, il ne constitue plus qu'une petite masse à section triangulaire dont la base antérieure, revêtue d'épendyme entre en contact direct avec la cavité infundibulaire qu'elle contribue à limiter et qu'elle déforme par sa convexité. La face supérieure, horizontale, est à la hauteur des autres lobes et contracte les mêmes rapports. La troisième face est postéro-inférieure et répond au lobe intermédiaire.

V. — LOBES LATÉRAUX

Pour terminer l'étude anatomo-microscopique de l'hypophyse de la Grenouille, il me reste à décrire les petits amas

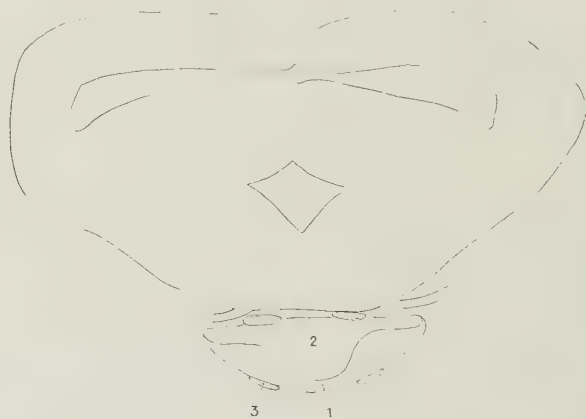


FIG. 6

Coupe transversale d'un cerveau de Grenouille.

1. Plancher infundibulaire.
2. Recessus infundibulaire.
3. Lobe latéral.

glandulaires, situés en avant de l'hypophyse, au-dessous de l'infundibulum. Ce sont deux formations épithéliales placées symétriquement de part et d'autre de la ligne médiane, complètement séparées l'une de l'autre et sans relation de continuité avec l'hypophyse proprement dite. Cette disposition leur a fait donner par GAUPP [151] le nom de lobes latéraux de l'hypophyse.

Pour en faire une étude complète, il faut non seulement les étudier sur des coupes sagittales, mais encore sur des coupes frontales et transversales (fig. 4 B et fig. 6).

Chaque lobe latéral se présente alors sous la forme d'une petite masse ovoïde, à grand axe antéro-postérieur, aplatie dorso-ventralement. Son pôle postérieur est loin de l'hypophyse. Couché contre la face ventrale de l'infundibulum, ce petit amas épithélial ne fait qu'une très légère saillie et fait corps avec la masse du cerveau. Il est séparé de la paroi

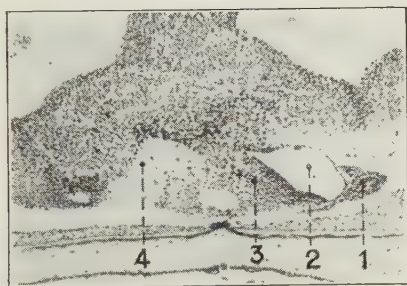


FIG. 7

Coupe parasagittale d'un cerveau de Tétard au cours de sa métamorphose $\times 65$.

Fix. Bouin alc. Col. Hém. éosine.

1. Lobe principal avec son prolongement antérieur, futur lobe latéral.
2. Recessus infundibulaire.
3. Infundibulum.
4. Chiasma optique.

infundibulaire par un cloison vasculo-conjonctive dépendant de la pie-mère. Celle-ci se dédouble en effet, à son contact en deux feuillets, l'un superficiel, passant directement sur la face ventral du lobe latéral, l'autre profond, s'insinue entre la face dorsale et le tissus nerveux.

GAUPP le premier, a montré que ces lobes latéraux font réellement partie primitivement de l'ébauche épithéliale commune et qu'ils ne deviennent indépendants, qu'au cours du développement, par involution des prolongements qui les relie au lobe glandulaire. STERZI a confirmé cette interprétation et plus récemment TILNEY et ATWELL (fig. 7).

La disposition des lobes latéraux n'est pas sans rappeler la *pars tuberalis* des Vertébrés Supérieurs, qui ne peut exister chez les Amphibiens dont l'hypophyse n'est pas pédonculée.

*
* *

L'étude anatomique que nous venons de faire, n'ajoute rien dans ses grandes lignes, aux descriptions antérieures. Mais, en précisant quelques détails, nous sommes maintenant à même de critiquer certaines techniques d'intervention sur la région hypophyso-infundibulaire, et de mieux interpréter quelques résultats expérimentaux. Nos observations montrent en particulier, que chez la Grenouille, une hypophysectomie *totale* laisse obligatoirement en place les lobes latéraux : un essai d'ablation de ces lobes lèse pratiquement toujours l'infundibulum (1).

Une hypophysectomie *partielle* ne peut être envisagée ni pour le lobe intermédiaire, ni pour le lobe nerveux. Au contraire, l'ablation du lobe distal est facile. Cette opération peut cependant léser le lobe intermédiaire ou même laisser subsister dans ce dernier des cellules du lobe distal.

Si l'on veut étudier les effets d'une lésion de l'infundibulum, il faudra, pour éviter toute atteinte des lobes latéraux ou du chiasma, ne pratiquer d'intervention qu'au niveau du tiers moyen.

Après ce que nous venons de dire, il est clair, qu'un résultat expérimental, sans contrôle histologique par des coupes en série, est ininterprétable et dépourvu de toute valeur.

(1) STADERINI [360], dès 1908, a fait des réserves analogues. Ses critiques n'ont pas, semble-t-il, retenu l'attention des expérimentateurs.

CHAPITRE III

ÉTUDE CYTOLOGIQUE DU LOBE PRINCIPAL

Les travaux sur l'histologie et la cytologie de l'hypophyse de la Grenouille sont pour la plupart déjà anciens. Les seules études récentes que je connaisse sur ce sujet, sont celles de P. FLORENTIN [133] et l'excellent travail de P. ZAHL [418] sur la cytologie de la glande pituitaire de la Grenouille femelle.

Tout comme l'anatomie, les affinités tinctoriales ont permis de distinguer dans la partie glandulaire deux segments : le lobe chromophile et le lobe chromophobe (STERZI). Le premier est identique au lobe principal, le second au lobe intermédiaire.

Cette distinction est beaucoup trop schématique ; elle n'est valable que dans quelques conditions physiologiques ou expérimentales, et surtout, lorsqu'on se borne à l'emploi de certaines colorations. Les deux segments glandulaires se distinguent, comme nous allons le voir, beaucoup plus facilement par la disposition générale de leurs cellules.

*
* * *

Le lobe principal est essentiellement formé de cordons glandulaires, plus ou moins régulièrement disposés et séparés par des capillaires. Cet agencement en cordons est le plus souvent très net, mais parfois, les vaisseaux sont si peu apparents, la trame conjonctive si fine, que la disposition habituelle est méconnaissable.

L'épaisseur des cordons est également très variable. Normalement elle est de $36\ \mu$ à $54\ \mu$; dans diverses conditions physiologiques ou expérimentales elle peut atteindre de $150\ \mu$.

à 180 μ . Cette taille maximum ne correspond pas à toute la longueur du cordon, mais seulement à certains renflements dont on verra toute l'importance pour la régénération physiologique de la glande adulte. La longueur des cordons est très différente suivant les hypophyses examinées. Tantôt elle correspond à la longueur totale de la glande, tantôt elle est de beaucoup inférieure. Parfois, l'orientation des cordons est bien visible, tous sont parallèles entre eux; dans d'autres cas leurs rapports paraissent être quelconques.

LES DIFFÉRENTS TYPES CELLULAIRES

Les cordons hypophysaires du lobe principal de la Grenouille sont formés, comme ceux des autres Vertébrés, par plusieurs types de cellules. Ces divers types sont, dans l'ensemble, superposables à ceux qu'on a décrit ailleurs. Je les étudierai sur un matériel normal et expérimental, qui a été recueilli de 1934 à 1937. Chaque mois environ, plusieurs hypophyses de Grenouilles normales ont été fixées dans les liquides fixateurs courants: Bouin, Formol à 10 %, Zenker, sublimé acétique, Suza; un certain nombre étaient fixées en même temps dans des fixateurs cytologiques, Regaud, Champy.

J'ai ainsi recueilli et étudié plus de 100 hypophyses normales de *Rana temporaria* et de *Rana esculenta*, et près de 120 hypophyses d'animaux dans diverses conditions expérimentales.

J'ai utilisé la plupart des méthodes courantes de colorations; mais pour pouvoir comparer entre elles des coupes de provenance et de coloration différentes, je les comparais toujours à des coupes fixées au Bouin saturé d'acide picrique, colorées par le mélange éosine-bleu de méthyle de Mann.

*
* *

Un fait important frappe dès l'abord. Suivant que l'on emploie la méthode histologique ou la méthode cytologique, les résultats sont absolument différents. En effet, la méthode histologique montre toujours, plus ou moins nettement, plusieurs catégories cellulaires: les cellules chromophobes d'une

part, les cellules chromophiles d'autre part; ces dernières elles-mêmes sont de deux sortes, éosinophiles (acidophiles) et cyanophiles (basophiles). La méthode cytologique, ne permet pas un classement aussi net, elle ne révèle que des cellules contenant plus ou moins de granules fuchsinophiles ou sidérophiles. Cette constatation a été faite également par ZAILL [417].

Mais la contradiction entre ces résultats est peut être plus apparente que réelle. En particulier, COLLIN [65] a souvent insisté sur ce fait, que dans la coloration par un mélange de couleurs acides (éosine-bleu de méthyle de Mann), la diffusion des deux couleurs était sans doute plus en rapport avec l'hydratation respective des cellules, qu'avec les différences chimiques de leur protoplasma. Les cellules, les plus riches en eau se colorent en bleu, les cellules à protoplasma dense prennent le rouge.

Aussi, négligeant pour le moment la question de la parenté des différents éléments, sur laquelle nous discuterons plus loin, nous allons maintenant décrire les différents types cellulaires du lobe principal, tels que la méthode histologique les caractérise. Il faut alors distinguer :

- 1° la cellule éosinophile,
- 2° la cellule cyanophile,
- 3° la cellule chromophobe,
- 4° la cellule jeune.

1° LA CELLULE ÉOSINOPHILE

Les cellules, qui prennent l'éosine du mélange de Mann, forment, par leur affinité pour le colorant, un groupe très homogène. Leur taille cependant est très inégale; les cellules les plus petites ont environ 6 μ , les plus grandes atteignent 25 μ et davantage.

Le noyau coloré en bleu pâle possède un réseau chromatique bleu foncé, un gros nucléole rouge, une membrane nucléaire bleue. Il occupe le centre des petits éléments et il est relégué à un pôle dans les grandes cellules, dont certaines sont binuclées. En cas de pycnose, le noyau est rejeté à la périphérie de la cellule et il se déforme; étranglé par de nom-

breuses incisures, il prend souvent un aspect pseudomitotique; il devient hyalin et entièrement éosinophile ou sidérophile.

Le cytoplasma est rose; il contient des granulations fuchsinophiles brillantes plus ou moins serrées. Ces grains occupent tout le cytoplasme, mais ils sont souvent plus nombreux au pôle sécrétoire.

La méthode de DOMINICI (bleu de toluidine, éosine-orange) révèle fréquemment autour du noyau une zone plus ou moins grande, claire, agranuleuse correspondant vraisemblablement à la situation de l'iodiosome. Dans certains cas, les granulations ne se distinguent plus du cytoplasme fortement éosinophile, d'apparence homogène et hyaline. Dans d'autres au contraire, surtout lorsque la différenciation a été très poussée, le cytoplasme devient presque chromophobe, parfois très légèrement bleuâtre et ne contient plus que quelques granulations rouges, inégales, dispersées dans le protoplasme.

La forme de la cellule éosinophile est extrêmement variable. Sa description, comme celle des cellules cyanophiles ou chromophobes, ne peut être que schématique et l'observation de nombreuses coupes montre rapidement ce qu'une classification des formes pourrait avoir d'artificiel: les aspects sont innombrables, les cellules étant déformées par pression réciproque. En général, la petite cellule est arrondie, elle est ovoïde ou cylindrique quand elle est de plus grande taille. Les grands éléments présentent toujours une polarité nette; leur pôle cytoplasmique, sécrétoire, est tourné vers l'extérieur du cordon, dans la direction du vaisseau, la partie contenant le noyau est orientée vers le centre du cordon.

Cette cellule éosinophile ou acidophile, prend la fuchsine de la coloration de Mallory, l'érythrosine de la triple coloration de Prenant, le pricro-indigo de la trichromique de Cajal, l'éosine après l'hémalun-éosine. Elle est sidérophile par la méthode de Regaud, fuchsinophile après fixation au Champy et coloration d'Altmann. Dans ce dernier cas, le noyau est transparent, incolore, ayant un nucléole fuchsinophile, une membrane nucléaire déformée, irrégulière et comme plissée.

La cellule éosinophile a donc ici les mêmes caractéristiques que chez les autres Vertébrés. Cependant, on trouve chez la Grenouille, surtout chez *Rana esculenta*, mais aussi chez *Rana temporaria* des cellules éosinophiles d'aspect bien particulier, comme le montrent les figures 8 a, b, c, d. Ces cellules contiennent de grosses inclusions hyalines fuchsinophiles. Parfois, sur une coupe, quelques éléments seulement présen-

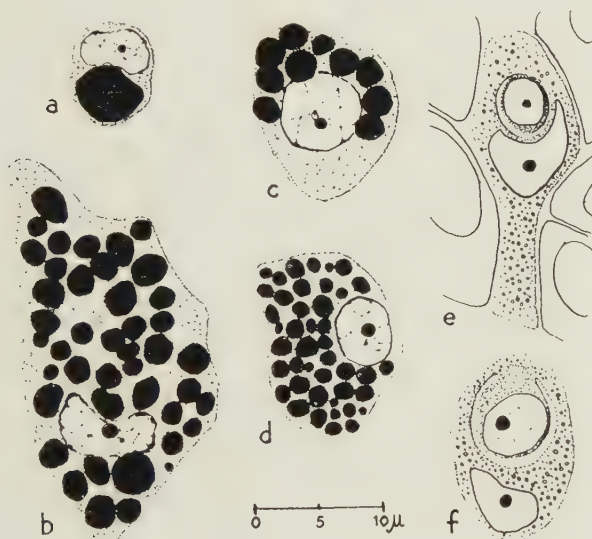


FIG. 8

Types cellulaires du lobe principal.

a, b, c, d, cellules à inclusions hyalines, fuchsinophiles.

e, f, deux aspects d'« endocytogenèse » dans des cellules éosinophiles.

tent cette structure; mais dans d'autres cas, certaines hypophyses de *Rana esculenta* ne contiennent que des cellules éosinophiles de ce type. Tantôt, l'inclusion fuchsinophile est unique et occupe tout le protoplasma, tantôt la cellule a un aspect mûriforme, les grosses granulations étant groupées autour du noyau plus ou moins déformé. Les plus petites de ces granulations réfringentes sont encore supérieures de beaucoup à la taille des grains fuchsinophiles de la cellule éosinophile normale. ZÄHL [417] a également vu et décrit ces cel-

lules, mais il interprète les inclusions comme des « vacuoles hyalines ». Cette conception ne lui permet pas de s'en expliquer l'origine. Peut-être faut-il la chercher dans le développement excessif des granulations normales du cytoplasme qui, dans presque toutes ces cellules, ont complètement disparu? La signification physiologique de ces éléments, leurs conditions d'apparition, leur place dans les cycles sécrétoires de l'hypophyse de la Grenouille, nous sont, à l'heure actuelle, absolument inconnues.

2° LA CELLULE CYANOPHILE

Le groupe de cellules cyanophiles, révélé par la coloration de Mann, est beaucoup moins homogène que le précédent. On distingue en effet deux sortes de cellules colorées par le bleu. Les unes, le sont intensément, ce sont les plus rares; il s'agit vraisemblablement de cyanophiles authentiques. Les autres, prennent à peine le bleu de méthyle et présentent une légère coloration bleu-ciel; ce sont des chromophobes.

Tout ce que nous avons dit au point de vue général, sur la forme et la taille des cellules éosinophiles est valable pour la cellule cyanophile.

Le noyau de la cellule cyanophile est coloré en bleu par le mélange de Mann; il est presque toujours un peu plus clair que le cytoplasme; la chromatine est bleue foncé, le nucléole rouge, la membrane nucléaire bleue. Assez souvent, la teinte générale du noyau est légèrement rosée.

Le cytoplasme est rarement transparent. La coloration bleue est si intense qu'elle masque toute structure. Une telle cellule paraît subir, comme on l'a dit, une dégénérescence « colloïde ».

D'autres cellules, moins colorées, montrent sur un fond bleu des granulations plus ou moins abondantes, beaucoup moins serrées que les grains fuchsinophiles; leur coloration bleu sombre ne permet de les distinguer que difficilement du fond bleu du protoplasme. Plus faciles à voir sont les vacuoles claires, qui existent au nombre de 1 à 3 d'une façon presque constante dans ce type cellulaire. Quelquefois, j'ai cru

observer dans cet élément, à côté des granulations cyanophiles, des grains fuchsinophiles un peu plus gros.

Cette cellule prend le vert-lumière de la coloration de Preuant, le bleu du mélange de Mallory, le bleu de toluidine de la méthode de Dominici, le rouge Magenta, l'hémalum. Elle ne renferme que de rares granulations sidérophiles ou fuchsinophiles après fixation mitochondriale.

3° LA CELLULE CHROMOPHOBES

La cellule chromophobe prend mal tous les colorants. Elle est à peine teintée de bleu par la méthode de Mann. C'est, en général, une cellule de grande taille, à noyau clair, très transparent, dans lequel on distingue nettement le réseau chromatique bleu et le gros nucléole rouge. La membrane nucléaire est bleue.

Le protoplasme de ces cellules paraît vide; il est spumeux, parfois finement réticulé; il ne contient pour ainsi dire pas d'inclusions spécifiques. Ces cellules semblent être sous tension et elles compriment effectivement les cellules chromophiles voisines. Il en résulte des images de « télescopes », dont l'interprétation a soulevé encore tout récemment de nombreuses discussions.

La méthode histologique employée (Bouin-Mann) ne m'a pas montré de façon claire une dualité des cellules chromophobes, dont les uns auraient pour origine des cellules éosinophiles, les autres, les cellules cyanophiles. Cette conception défendue par SEVERINGHAUS [345] pour les Mammifères, a été reprise par ZAHL [417] dans son étude sur l'hypophyse de la Grenouille. Mais, entendons-nous alors sur la notion de cellule chromophobe.

La chromophilie d'une cellule hypophysaire n'est pas due à l'affinité particulière du protoplasme pour le colorant, mais à celle des granulations. Une cellule chromophobe ne possède plus de granulations spécifiques. A la lecture du travail de ZAHL, on se rend compte que celui-ci classe parmi les cellules chromophobes des éléments, que l'on rangerait plus volontiers parmi les cellules chromophiles. Cet auteur considère en effet, comme chromophobe, une cellule qui, après fixation au

Helly et coloration par la fuchsine et le vert de méthyle, est « faiblement remplie de granulations ». Il n'aurait jamais observé de cellules vides de toute granulation. Il me paraît évident que, sous le nom de chromophobes cyanophiles et éosinophiles, ZAHN a décrit des types cellulaires que d'autres auteurs, ont appelé cellules « hypocyanophiles » et « hypo-éosinophiles ». Ses figures ne laissent subsister aucun doute à ce sujet.

Nous reviendrons plus loin sur la question de la dualité des cellules chromophobes. Bien que les arguments cytologiques de ZAHN n'emportent pas la conviction, son hypothèse n'est peut-être pas à rejeter complètement. Certaines observations histophysiologiques, faites au cours de mes recherches expérimentales, suggèrent justement l'idée que la cellule chromophobe en se « regranulant » peut donner, soit un élément éosinophile, soit un élément cyanophile. Cela indiquerait que l'unité des cellules chromophobes n'est qu'apparente et que ces cellules ont des potentialités inégales.

4° LA CELLULE JEUNE

Jusqu'ici nous n'avons décrit que des types cellulaires adultes. Mais il existe aussi dans l'hypophyse de la Grenouille des cellules jeunes, rappelant les cellules embryonnaires, sur l'origine desquelles nous nous expliquerons plus loin. C'est une petite cellule ronde. Seul le noyau est bien visible; il est toujours très clair, mais ne présente aucune autre particularité. Cette cellule n'a que très peu de protoplasme, toujours chromophobe. Parfois, il contient déjà quelques granulations, qui sont éosinophiles.

RAPPORTS NUMÉRIQUES DES DIVERS TYPES CELLULAIRES

La composition des cordons est extrêmement variable et échappe à toute systématisation. Chaque cordon contient un mélange de cellules éosinophiles, cyanophiles et chromophobes. Mais le rapport numérique des différentes catégories cellulaires est loin d'être quelconque.

La numération de plusieurs milliers de cellules hypophysaires est un travail fastidieux et sans attrait. Il est pourtant indispensable. Seules, des numérations correctement faites permettent dans beaucoup de cas de déceler certaines variations du fonctionnement glandulaire. ZAHL a le premier publié les résultats de numérations nombreuses chez la Grenouille femelle. Je les rappelle ici, en donnant les chiffres moyens :

1)	Cellules éosinophiles	26 %
2)	— chromophobes éosinophiles	42 %
3)	— basophiles	5 %
4)	— chromophobes basophiles	27 %

Autrement dit, 68 % des cellules hypophysaires appartiennent à la série éosinophile, 32 % à la série cyanophile.

Mes numérations, faites de façon très semblable à celles de ZAHL, m'ont fourni les indications suivantes :

1)	Cellules éosinophiles	30 %
2)	— cyanophiles	5 %
3)	— chromophobes	65 %

Ces résultats sont tout à fait comparables à ceux de ZAHL, car si on réunit, d'après les chiffres de cet auteur, les deux catégories de cellules chromophobes, on obtient un pourcentage presque identique au mien.

En effet, il s'établit alors comme suit :

1)	Cellules éosinophiles	26 %
2)	— cyanophiles	5 %
3)	— chromophobes	69 %

Il faut souligner que la prédominance des cellules chromophobes et la pauvreté en cyanophiles est une des caractéristiques du lobe principal de l'hypophyse de la Grenouille. Chez

l'Homme, par exemple, BURGDORF [56] admet le pourcentage suivant :

1) Cellules éosinophiles	30.8 %
2) — cyanophiles	23.4 %
3) — chromophobes	45.8 % (1)

(1) Pour le rat cependant, Th. MARTINS et R.-F. DE MELLO (*C. R. Soc. Biol.* **118**, p. 916, 1935) donnent les chiffres suivants :

1) Cellules éosinophiles	37,1 %
2) — cyanophiles	4,6 %
3) — chromophobes	58,4 %

CHAPITRE IV

RAPPORTS DES DIFFÉRENTS TYPES CELLULAIRES DU LOBE PRINCIPAL

Le problème de la parenté des types cellulaires hypophysaires, divise, depuis longtemps déjà, les histologistes en deux camps. Pour les uns, l'école de COLLIN entre autres, les différentes catégories de cellules ne représentent que les transformations successives d'une même cellule au cours de son cycle sécrétoire; pour les autres, les deux espèces de cellules chromophiles évoluent indépendamment côte à côte. Cette question présente un grand intérêt théorique; suivant que l'on adopte l'une ou l'autre interprétation, l'explication des variations du rapport numérique entre les différentes cellules, constatées sous diverses influences expérimentales, change.

Nous retrouverons ce problème dans la troisième partie de ce travail. Aussi n'est-il pas inutile d'exposer brièvement ici les arguments des uns et des autres.

a) THÉORIE UNICISTE

Depuis 1924, R. COLLIN [66] s'est fait le défenseur de l'unité de la cellule hypophysaire. Rappelant les travaux de ses devanciers, il s'exprime ainsi: « Les fondements les plus sûrs de cette hypothèse se trouvent, à mon sens, dans le travail de SAINT-RÉMY (1892), à qui la méthode d'Altmann a révélé l'unité de la cellule hypophysaire, puis dans ceux des auteurs plus récents, tels que Celestino da COSTA (1911) et BAUDOT (1922), qui ont utilisé les méthodes mitochondriales ». COLLIN appuie sa conception sur deux ordres de faits:

1° Une étude mitochondriale, confirmant les travaux antérieurs, lui montre la quasi impossibilité de classer les cellules hypophysaires en catégories distinctes.

2° COLLIN remarque que ce sont les mélanges de colorants « acides » (Mann, par exemple), qui différencient le mieux les cellules « acidophiles » des cellules « basophiles ». Le degré d'acceptation du colorant n'est pas lié à une profonde différence chimique, mais comme je l'ai déjà rappelé plus haut, à une plus ou moins grande hydratation de la cellule.

Récemment, en 1936, S. FRANCK [143], avec des moyens très différents est arrivé à la conclusion que les différentes cellules observées dans le lobe antérieur, sont les divers stades d'un même élément : la cellule préhypophysaire.

Cet auteur étudie la préhypophyse du cobaye après injection de principes « purs », thyroïdope, corticotrope et de croissance. Différentes considérations ont déjà fait admettre que ces principes sont sécrétés par la cellule acidophile. De plus, on admet que l'injection d'un principe isolé d'une glande intervient d'une façon spécifique sur la cellule qui lui a donné naissance, en bloquant son cycle sécrétoire.

Dans le cas présent, si les cellules cyanophiles n'ont pas de rapport avec les cellules éosinophiles, si autrement dit, elles proviennent directement des cellules chromophobes, ces injections ne doivent produire aucun effet sur leur structure et leur nombre. Si au contraire, les cellules basophiles dérivent, par l'intermédiaire de cellules de transition des cellules acidophiles, on peut expliquer les faits constatés après les injections : la réduction du nombre des cyanophiles ou même leur complète disparition, les cellules acidophiles ne pouvant plus se transformer en cellules de transition et en cellules basophiles.

Avant d'avoir pris connaissance de ces résultats, j'avais montré, seul ou en collaboration avec P. FLORENTIN, que dans certaines conditions expérimentales (variations d'éclairage), beaucoup plus physiologiques que ne le sont les moyens employés par S. FRANCK, on pouvait observer, dans la préhypophyse de la Grenouille, un « virage » chromophile ou chromophobe.

De plus, j'ai retrouvé un fait important, affirmé dès 1931 par R. COLLIN : l'existence de formes intermédiaires chez la Grenouille. Cet auteur les a vues sur des préparations obtenues à partir de pièces fixées au Champy et colorées par la

méthode d'Altmann modifiée (fuchsine-vert lumière): « les cellules éosinophiles, dit-il, apparaissent bourrées de plastosomes qui se détachent en rouge vif sur le fond rouge de l'hyaloplasma; les cellules cyanophiles, par contre, ont un hyaloplasma teinté de vert et d'apparence homogène sur lequel tranchent en nombre plus ou moins considérable des plastosomes rouges, souvent groupés autour du noyau. L'éclairage par transparence ne montre pas d'autres corpuscules dans les cellules cyanophiles. Si l'on remplace le condensateur Abbe par le condensateur paraboloïde, sans toucher à la mise au point de la préparation, on voit s'illuminer dans les cellules cyanophiles, en plus des plastosomes rouges, une foule de plastosomes verts que l'examen à l'éclairage Abbe ne permettait pas de voir. Les cellules cyanophiles ne résultent donc pas d'une excrétion progressive des plastosomes rouges, comme je l'avais supposé un instant en 1929, mais d'une transformation progressive des plastosomes *acidophiles* en plastosomes *basophiles*. Cette observation dévoile les formes de passage entre cellules éosinophiles et cellules cyanophiles dont l'existence a été tour à tour niée ou affirmée par les auteurs, et permet de saisir la raison de cette divergence de vues. Sur les pièces qui ne sont pas fixées par les liquides chromo-osmiques, la différence entre cellules éosinophiles et cellules cyanophiles apparaît radicale: elles sont bourrées les unes et les autres de plastosomes *sui generis* que la seule morphologie ne permet pas de rattacher les uns aux autres ».

J'ai été assez heureux pour voir les cellules de transition dans des hypophyses fixées aux Bouin saturé d'acide picrique et colorées soit au Mann, au Mallory, ou par l'hématoxyline érythrosine-vert lumière. Dès ce moment (1936) je disais de certaines cellules cyanophiles: « souvent, on distingue sur le fond bleuâtre du cytoplasme un mélange de granulations éosinophiles et cyanophiles. On ne saurait trop insister sur ces cellules qui paraissent être des formes de passage de la cellule éosinophile à la cellule basophile ».

Quelle est dans ces conditions la succession des différents aspects de la cellule préhypophysaire? Je rappelle tout d'abord le schéma que donne R. COLLIN pour l'hypophyse

humaine. « Le stade initial est représenté par la cellule principale, à cytoplasme extrêmement ténu, pauvre en mitochondries, basophile ou amphophile. Cet élément se transforme en une cellule éosinophile, à cytoplasme d'apparence homogène, laquelle devient ensuite un élément à granulations éosinophiles, c'est-à-dire une cellule éosinophile typique. A partir de ce stade, plusieurs possibilités s'ouvrent devant la cellule éosinophile: elle peut engendrer une cellule principale, elle peut dégénérer (cellule trouble à noyau pycnotique) ou s'épuiser (cellule hypo-éosinophile), elle peut se transformer en cellule cyanophile, ce qui apparaît la modalité la plus fréquente. A son tour, la cellule cyanophile a devant elle un avenir variable. Tantôt par endocytogenèse, elle donne une cellule principale; tantôt par la division répétée de son noyau, elle fournit des noyaux libres et, par suite, des cellules principales; tantôt elle dégénère en bloc (cellule hypercyanophile); tantôt elle s'épuise peu à peu (cellule hypocyanophilie) ». BAUDOT [21], d'après des préparations d'embryons et de cobayes nouveau-nés, propose un cycle sécrétoire un peu différent: « Le point de départ du cycle sécrétoire est la *cellule rajeunie*: élaborée aux dépens des restes de la cellule qui vient d'excréter (cellule chromophobe), elle devient granuleuse ou chromophile par la multiplication active de ses mitochondries; celles-ci élaborent une substance spécifique qui s'accumule dans la cellule et la distend (cellule chromophobe). Après l'excrétion, la cellule chromophobe revient à des dimensions normales (cellule rajeunie) et le cycle recommence ». S. FRANCK [142], en 1936, travaillant sur le cobaye adulte arrive à un schéma presque superposable à celui de COLLIN.

Depuis le travail fondamental de SAINT-RÉMY [333], je ne crois pas que l'on ait étudié le cycle sécrétoire chez la Grenouille. « L'état le plus primitif, dit-il, nous paraît être celui où les granulations sont à peine distinctes, le protoplasme se colorant uniquement en gris foncé par le liquide de Flemming et en rouge par la méthode d'Altmann: l'état ultime est celui où la cellule n'offre plus sur les pièces au liquide de Flemming qu'un protoplasma incolore, pauvre et réticulé, qui semble être les derniers vestiges d'une cellule vidée de ses granules ».

b) THÉORIE DUALISTE

Voyons maintenant les arguments de la théorie dualiste. J'ai déjà rappelé que ZAHL [417] admet l'existence de deux sortes de cellules chromophobes. Cette opinion est surtout défendue par SEVERINGHAUS, qui encore tout récemment au Colloque international du Collège de France en 1937, a fait l'exposé de sa conception. Il réfute l'existence des cellules « intermédiaires » ou de « transition », en soutenant que les granulations éosinophiles vues dans les cellules cyanophiles sont des mitochondries mal fixées par des fixateurs non cytologiques. Un autre argument lui est fourni par l'étude de l'appareil de Golgi. Celui-ci n'aurait pas le même aspect dans la cellule éosinophile et dans la cellule cyanophile; de même il existerait deux catégories de chromophobes, car les unes posséderaient un appareil de Golgi semblable à celui de la cellule éosinophile, et les autres, un appareil golgien pareil à celui de la cellule cyanophile. Il m'est impossible de juger par expérience de la valeur de cette argumentation, mais je remarquerai avec R. COLLIN, qu'il est peut-être imprudent de se fier à un repère aussi labile que l'appareil de Golgi. Dans les cellules hypophysaires du Rat, une technique voisine de celle utilisée par SEVERINGHAUS, la méthode de DA FANO a montré à MORICARD des images extrêmement polymorphes de l'appareil de Golgi (1). D'ailleurs, ZAHL a étudié avec grand soin l'appareil de Golgi dans la cellule hypophysaire de la Grenouille. Et cet auteur, partisan de la dualité des cellules chromophobes, n'a pu retrouver le dimorphisme de l'appareil golgien signalé par SEVERINGHAUS pour le Rat. Dans les deux catégories de chromophobes de la Grenouille, l'appareil de Golgi est formé par une masse contiguë du noyau, tandis que dans toutes les cellules chromophiles, éosinophiles aussi bien que cyanophiles, il est comme dispersé dans tout le cytoplasme (« in scheinbar zersprengter Form »). En somme, l'appareil de Golgi de la cellule chromophobe diffère nettement de celui de la cellule chromophile, mais il reste identique pour les deux sortes de chromophobes, comme il reste identique pour toutes les

(1) *Ann. thérap. biol.*, n° 4, 1935.

cellules chromophiles. L'argumentation de SEVERINGHAUS tombe donc d'elle-même en ce qui concerne la Grenouille, et la défense de la théorie dualiste repose dans ce cas, uniquement sur la négation de l'existence des cellules de « transition ». Rien ne s'oppose d'ailleurs, — même pour le partisan de la théorie uniciste, — à ce que la cellule cyanophile puisse, dans certaines circonstances, se former directement à partir de la cellule chromophobe; c'est précisément le cas dans le lobe intermédiaire. Il suffirait d'admettre que, la cellule éosinophile ou cyanophile après « dégranulation » donne une cellule chromophobe capable d'évoluer, suivant des conditions encore mal déterminées, vers l'éosinophilie ou la cyanophilie. L'unité de la cellule hypophysaire résiderait alors dans le stock commun de cellules chromophobes capables de se transformer dans l'un ou l'autre sens. Cette conception aurait l'avantage de pouvoir expliquer les « virages » massifs et rapides que l'on a souvent constatés.

Mais ceci n'est qu'hypothèse et je ne pourrais apporter en faveur de cette manière de voir que des présomptions. Il me paraît donc prématuré de conclure. Ni les uns, ni les autres ne peuvent produire des preuves absolument convaincantes, de l'unité ou de la dualité de la cellule hypophysaire. Peut-être les moyens mis en œuvre jusqu'à ce jour pour résoudre ce problème ne sont-ils pas les seuls possibles, et je me réserve de revenir sur ce sujet avec des documents d'une autre nature.

CHAPITRE V

RÉGÉNÉRATION DES CELLULES

DU LOBE PRINCIPAL

Quelle que soit l'idée que l'on se fasse des cycles sécrétoires, un fait demeure certain: au cours du fonctionnement hypophysaire, un grand nombre de cellules sont détruites par fonte holocrine. Cette destruction, parfois extrêmement importante, pose la question encore mal élucidée de la régénération physiologique des éléments de l'hypophyse adulte.

Pour les Vertébrés Supérieurs, plusieurs opinions ont déjà été soutenues. Je crois inutile d'insister sur une théorie d'infestation parasitaire de l'hypophyse par des éléments sanguins (FRASIN [457], ou de transformation épithéliale d'éléments conjonctifs (SOYER [356]). Certains ont vu des amitoses (STIEDA, COLLIN, FRANCK et d'autres). COLLIN (1924) a même décrit une forme spéciale d'amitose, l'endocytogénèse. Dans diverses conditions, des divisions indirectes ont été également observées au niveau de l'hypophyse des animaux de laboratoire. Enfin, depuis ROGOWITSCH (1888), quelques auteurs admettent une régénération à partir « d'amas nucléaires », situés au centre des cordons, éléments, qui ont été interprété par d'autres comme les vestiges de cellules détruites.

Parmi le grand nombre d'explications proposées, aucune ne paraît actuellement rallier le suffrage de tous les auteurs et la plus grande incertitude règne sur le mécanisme de remplacement des cellules détruites. En 1937 KIRKMANN [235] dans le travail le plus récent que je connaisse sur l'histophysiologie de l'hypophyse, s'exprime ainsi: « It is equally true that the number of mitoses observed in the normal adult hypophysis is not adequate to replace the large number of

cells which appears to be lost to the gland through degeneration or through the holocrine type of secretion which certainly occurs. *What the mechanism of replenishment is has not been satisfactorily determined* ».

Chez les Vertébrés Inférieurs, la question de la régénération des cellules hypophysaires est encore beaucoup plus mal connue. Les travaux sur ce sujet sont rares. Je n'ai trouvé qu'un travail concernant l'hypophyse d'un Poisson, l'Épinoche. L'auteur y décrit l'amitose comme le mode normal de régénération des cellules (BOCK [477]). Je ne crois pas que la question ait été soulevée pour la Grenouille. Le récent travail de ZAHL ne fait pas une seule allusion à la destruction possible de la cellule hypophysaire. Pourtant l'hypophyse de la Grenouille se prête admirablement à cette étude et j'ai pu mettre en évidence, chez cet animal, quelques faits importants.

ENDOCYTOGÈSES

En 1937, j'ai décrit, avec R. COLLIN [89] certaines images histologiques qui paraissaient répondre à l'aspect que cet auteur a désigné, dès 1924, sous le nom d'endocytogenèse. Cette forme spéciale d'amitose n'a tout d'abord été décrite que chez l'Homme. Elle se fait de la façon suivante: « le noyau d'une cellule chromophile se fragmente en deux noyaux secondaires légèrement inégaux et l'on a une cellule binuclée.

La division du noyau n'est pas suivie de celle du cytoplasma, mais on assiste à la formation, au sein de la cellule binuclée d'une cellule jeune dont l'élément primordial est l'un des noyaux qui joue le rôle de cytotlaste.

On peut, en effet, reconnaître et mettre en série les stades suivants. Autour de l'un des noyaux de la cellule binuclée, on voit se développer une mince auréole cytoplasmique qui tranche par sa pâleur sur le cytoplasma originel chromophile et granuleux. C'est une énérgide qui apparaît bientôt délimitée par une membrane. Elle grandit à l'intérieur de son hôtesse dont elle refoule le cytoplasma et le noyau. Bientôt, elle fait hernie, puis se sépare de la cellule hôtesse, dont le cytoplasma et le noyau devenu pycnotique, achèvent de dégé-

néer ». WEISS [413] et FRANCK [142], chez le Cobaye, ont également signalé cette forme d'amitose, ainsi que LACASSAGNE et NYKA [263] chez le Lapin.

Mais à côté de ces confirmations, on trouve quelques travaux qui nient l'existence de l'endocytogénèse. Il s'agit d'une part, des travaux de l'Ecole Américaine avec SEVERINGHAUS [346], RASMUSSEN [321], KIRKMANN [235], et d'autre part, de ceux d'un élève de Celestina DA COSTA, X. MORATO [239]. Les premiers nient tout simplement l'existence des figures décrites par R. COLLIN. X. MORATO, au contraire, a vu les aspects litigieux, mais il les interprète comme le résultat d'une coupe d'une inclusion cellulaire orientée d'une certaine façon. Pour discuter utilement de ce problème, il faut d'abord rappeler quelques faits. Les auteurs américains, en particulier SEVERINGHAUS, attribuent les changements de l'aspect cytologique de la glande hypophysaire avant tout, aux variations quantitatives des granulations dans les cellules chromophobes, qui après une phase éosinophile ou cyanophile redeviennent chromophobes par « dégranulation ». De sorte que l'image histologique de l'hypophyse se renouvellerait davantage par un processus de « rejuvescence » dans le sens de STEWART et de BAUDOT, que par régénération amitotique du stock cellulaire. Or, l'ampleur du processus de dégénérescence holocrine, admis par tous les histologistes qui ont quelque expérience des images hypophysaires, rend inévitable l'existence d'un mode très actif de régénération. Seules des mitoses ou des amitoses très nombreuses pourraient y suffire. La fréquence des divisions indirectes est faible; ce mode de régénération est donc à l'état normal hors de cause. Plus grande est la fréquence des cellules binucléées ou à plusieurs noyaux, témoignant vraisemblablement de divisions directes. C'est dans de telles cellules que R. COLLIN a décrit l'endocytogénèse, qui ne constitue pour lui qu'une forme un peu spéciale d'amitose. Cette conception a été d'abord accueillie sans difficulté et admise explicitement ou implicitement par plusieurs auteurs. Ce n'est que ces dernières années que l'on a discuté l'existence de l'endocytogénèse et douté de sa possibilité. En fait, la notion d'endocytogénèse pose un problème

plus général: la question de l'individualisation d'une énergide dans un syncytium. Pour rare que soit un tel processus, il n'est tout de même pas absolument nouveau et on l'a mentionné pour bien d'autres cellules que la cellule hypophysaire. En voici un exemple récent: en 1937, R. COUTEAUX [91], a vu, d'abord au cours de la dégénérescence physiologique des muscles, puis ultérieurement dans d'autres circonstances, une rupture de l'équilibre syncytial des myo-tubes et une individualisation d'énergides à l'intérieur de telles fibres. Or, ce processus a lieu à un niveau de la fibre musculaire où elle se développe par amitoses répétées. J'emprunte un autre exemple à des recherches publiées par A. THOMAS [380]. Cet auteur a montré qu'en culture de tissus, les cellules vitellines de Poulet cessent, à un moment donné, de se multiplier par mitoses; mais elles continuent à se reproduire par « méroamitose », « lors de la méroamitose multiplicatrice, il y a initialement division directe d'une partie du gros noyau d'une cellule vitelline-mère (mérocaryodiérèse): une hernie latérale, ou une calotte superficielle, s'individualise, s'étrangle et se sépare sous forme d'un petit noyau arrondi. Celui-ci parfaitement caractérisé par sa structure, ses affinités tinctoriales et ses réactions histochimiques (présence d'acide thymonucléique), se forme, chemine et peut s'accroître dans l'endoplasme; il en est ainsi pour d'autres, issus ensuite du même noyau originel. Quand une partie du cytoplasme, contenant un petit noyau, se sépare ultérieurement de la cellule-souche (méroplasmodiérèse), une jeune cellule vitelline de faible taille est libérée, grandit, conserve ses caractères spécifiques et se multiplie à son tour ». THOMAS a poursuivi de telles observations, souvent de façon presque continue pendant plusieurs jours, en dessinant et en cinématographiant les différents stades. Ces observations ont naturellement beaucoup plus de valeur démonstrative que la mise en série d'images histologiques. Il va de soi, THOMAS y a également insisté, que l'on ne peut pas identifier méroamitose et endocytogenèse; il n'en demeure pas moins, que dans les deux cas, une nouvelle énergide naît d'un syncytium après un processus amitotique. Théoriquement rien ne s'oppose donc à l'existence dans la cellule hypophysaire d'une endocyto-

genèse. En fait, l'interprétation des images histologiques fixées est très délicate. Parfois, il faut le reconnaître, on n'a pas prononcé le terme d'endocytogenèse à bon escient. C'est ainsi par exemple, que WEISS dans sa thèse (fig. 12, p. 90) appelle endocytogenèse un aspect, qui isolé, ne peut absolument pas passer comme tel. Il est bien évident, que pour avoir le droit de parler d'endocytogenèse, il faut, avant tout, avoir vu dans quelques cas ou moins les tout premiers stades du phénomène, et surtout avoir observé la continuité du cytoplasme de l'endocyte avec celui de l'exocyte. COLLIN a décrit et figuré ces stades dans l'hypophyse humaine, et c'est en s'autorisant de leur existence, qu'il les a mis en série avec des stades plus avancés, qui eux, peuvent prêter à discussion. Les figures 8 *e* et 8 *f* représentent deux aspects d'endocytogenèse dans le lobe principal de l'hypophyse de la Grenouille. Les deux figures ont été dessinés, aussi fidèlement que possible à la chambre claire; malheureusement, pour les besoins de la reproduction, il a fallu accentuer les limites de l'endocyte par rapport à l'exocyte, beaucoup moins nettes à l'examen microscopique, que ne le représente le dessin. L'une des cellules (fig. 8 *e*), dont un pôle est très étroit et allongé, renferme un petit endocyte chromophile, l'autre (fig. 8 *f*), contient un endocyte un peu plus grand, mais dont le cytoplasme semble en un endroit se continuer encore avec celui de l'exocyte. Je n'ai pas pu observer de stades plus jeunes ou plus nets et je n'ai retenu, après examen d'un très grand nombre de coupes, qu'une dizaine d'aspects d'endocytogenèses probables. Ce triage, sur un matériel fixé est très difficile, au point qu'il m'est souvent arrivé, d'écarter comme « fausses » endocytogenèses des aspects, qui au cours d'une sélection antérieure, m'avaient paru moins douteux. Même les figures publiées ne sont pas absolument convaincantes. Il n'est pas difficile, en effet, d'imaginer l'orientation d'une coupe et la forme d'une cellule incluse par télescopage, donnant de face l'aspect figuré en 8 *f*. D'ailleurs il ne faut pas s'en étonner. A partir d'un certain stade de leur évolution, endocytogenèse véritable et inclusion cellulaire par télescopage, vues sous un certain angle sur coupes, donneront exactement la même image. Aucun procédé d'examen microscopique

pique ne peut alors trancher le différend, et le microscope, « instrument dangereux » (NAGEOTTE) ne fera qu'envenimer le débat.

Cependant, remarquons en terminant, qu'il existe chez la Grenouille des « télescopages » entre toutes les catégories cellulaires, mais que les aspects qui suggèrent l'idée d'une endocytogenèse ont été trouvés exclusivement dans des cellules éosinophiles.

CENTRES DE RÉGÉNÉRATION

De toute façon, les endocytogenèses sont trop rares chez la Grenouille, pour rendre compte de la régénération physiologique des cellules hypophysaires. Aussi, un autre mode de régénération, à partir d'éléments ayant un caractère embryonnaire, que j'ai décrit, il y a peu de temps chez *Rana temporaria*, me semble plus important [373].

Il y a longtemps déjà, ROGOWITSCH [327] a décrit chez le Lapin, au centre des cordons, un tissu indifférencié, constitué par des « amas de noyaux » (Kernhaufen), dans une substance fondamentale (Grundsubstanz). Dans les travaux de langue française, on trouve souvent pour désigner ces amas de noyaux l'expression de « noyaux libres ». On entend par là, des noyaux sans cytoplasme apparent. Je n'ai pas pu retrouver quel auteur a, le premier, employé ce terme. Il est manifestement le résultat d'une erreur de traduction. En se reportant au texte de ROGOWITSCH, on lit (p. 460): « Neben jenen beiden Zellen (chromophobes et chromopholes) findet sich nämlich noch in grossen Mengen, ich möchte sagen unfertiges embryonales Gewebe, das heisst in einer mehr oder weniger gleichmässigen Grundsubstanz sieht man Kern an Kern. Die Zwischensubstanz zwischen den Kernen ist geringfügig. Von Zellgrenzen ist auch nicht das geringste wahrzunehmen. » Il n'y a dans ce texte aucune ambiguïté. ROGOWITSCH a décrit un syncytium, dans lequel les noyaux sont séparés par peu (geringfügig) de substance intermédiaire.

En examinant des coupes d'hypophyses de Grenouille, à un faible grossissement, on retrouve ces « amas de noyaux ».

Cependant, un examen plus approfondi précise immédiatement ce qui distingue ces éléments de ceux décrits par ROGOWITSCH. En effet, il ne s'agit pas ici d'amas nucléaires dans un syncytium, mais d'un très grand nombre de très petites cellules, nettement limitées, à noyau clair, possédant une auréole de cytoplasme chromophile, qui sont morphologiquement assez comparables aux cellules hypophysaires du têtard. Ce sont ces éléments que j'ai appelés cellules jeunes.

L'examen d'une coupe transversale d'un cordon est particulièrement suggestif. La figure 9 représente une telle coupe. Au centre on trouve des cellules à caractères embryonnaires. Au fur et à mesure que l'on approche de la périphérie du cordon, la taille des éléments augmente.

En même temps leur cytoplasme chromophile se remplit peu à peu de granulations éosinophiles, de sorte que les cellules les plus extérieures seules ont le type d'éosinophiles adultes. Le cordon est donc limité par une véritable couronne de cellules chromophiles, surtout éosinophiles, auxquelles se mêlent de rares cyanophiles. Ces cellules, qui ont atteint le dernier terme de leur différenciation, se trouvent ainsi en contact avec les capillaires qui entourent le cordon. Pour que cette description garde quelque valeur, il faut être assuré que les cellules de type embryonnaire se trouvent bien au centre d'un cordon et n'ont pas été créées artificiellement par une coupe tangentielle. Celle-ci pourrait intéresser certaines grandes cellules de telle façon, que leurs noyaux apparaissent entourés d'une mince couche protoplasmique simulant des cellules jeunes. C'est à cette objection que répondent les schémas de la figure 10. Ils représentent trois coupes transversales successives d'un cordon, la coupe centrale (B) correspondant justement à la figure 9, dont on peut affirmer maintenant qu'elle représente bien une coupe transversale et non pas une coupe tangentielle.

La différenciation centrifuge, progressive, des cellules permet de considérer le centre du cordon comme une véritable zone germinative. Bien que la multiplication cellulaire semble s'y faire uniquement par amitose, aucune pycnose, aucune altération cellulaire ne viennent justifier l'interprétation suivant laquelle ces régions contiendraient des vestiges



FIG. 9

Dessin demi-schématique d'une coupe transversale d'un cordon du lobe principal, passant par une « zone germinative » ; cette zone est située au centre du cordon, comme le montre une reconstitution. La différenciation cellulaire est centrifuge, et les cellules les plus évoluées se trouvent à la périphérie du cordon, au contact des capillaires.

Ce dessin est un agrandissement de la coupe B de la fig. 10.

de cellules détruites ou des éléments en voie de dégénérescence.

Un tel centre germinatif ne correspond pas à toute la longueur du cordon. Celui, dont j'ai fait la reconstruction par des coupes en série et que j'ai reproduit, ne s'étend que sur un espace assez restreint. Il forme une sorte de dilatation dans un cordon de largeur normale. Ces centres germinatifs peuvent de plus n'avoir qu'une existence intermittente et ne proliférer que sous certaines influences. L'intensité de la régénération centrifuge à l'intérieur des cordons me paraît



FIG. 10

Trois coupes transversales successives d'un cordon du lobe principal.
La partie ombrée de la coupe B correspond au dessin de la fig. 9.

être en rapport direct avec l'activité du lobe principal. C'est ainsi que les centres germinatifs sont plus évidents dans certaines conditions expérimentales et a des phases déterminées du cycle annuel. On les trouve par exemple très facilement en mai et juin, deux à trois mois après la ponte.

Après cet exposé, il est sans doute superflu d'insister sur le fait qu'il ne saurait y avoir rien de commun entre l'amitose endocytogénétique et l'amitose dans un centre germinatif. La première ne peut se concevoir que dans des éléments adultes, différenciés, au cours du cycle sécrétoire. Elle est rare chez la Grenouille, son apparition est comme accidentelle, son rôle dans la régénération négligeable. La seconde,

se fait au dépens d'un matériel à caractères embryonnaires, elle peut prendre des proportions considérables et elle me paraît seule capable de compenser une destruction souvent massive des cellules hypophysaires.

Peut-on trouver chez les Vertébrés Supérieurs un processus de régénération analogue? Le nombre de documents histologiques que j'ai examiné à ce sujet n'est pas suffisant pour me permettre d'être très affirmatif. Mais un examen superficiel d'hypophyses de Poule, de Cobaye, de Souris m'a également montré au centre des cordons des amas de cellules jeunes. D'ailleurs, dans un travail récent, E.-L. SAWYER [336] a nettement exprimé l'idée que chez la Chauve-souris (*Myotis lucifigus*), la régénération des cellules hypophysaires, se fait à partir d'une abondante réserve de cellules embryonnaires. Enfin chez l'Homme, R. COLLIN a décrit parfaitement ce mode de régénération, bien qu'il n'y attache peut-être pas l'importance que nous lui accordons. Que l'on prenne la peine de regarder dans le premier recueil de *Travaux et d'Etudes* de R. COLLIN [72] la figure A de la planche I. On sera étonné de son analogie avec la figure 9. Etant donné la différence de matériel la superposition est extraordinaire. Au centre on aperçoit un grand nombre de noyaux entourés de cellules plus évoluées, tandis qu'à la périphérie du cordon se trouvent des cellules hypercyanophiles à noyau pycnotique subissant une dégénérescence colloïde. Notre description ne diffère de celle de R. COLLIN que par l'interprétation de la nature des « amas nucléaires » et de leur origine.

CHAPITRE VI

ÉTUDE CYTOLOGIQUE DES AUTRES LOBES HYPOPHYSAIRES

I. — LOBE INTERMÉDIAIRE

Le lobe intermédiaire se distingue très nettement du lobe distal, tant par son plus faible volume, que par sa structure cytologique. Comme je l'ai déjà fait remarquer, on ne peut conserver, pour désigner cette partie du lobe glandulaire, la dénomination de « chromophobe », bien que GENTÈS affirme que l'opposition entre les affinités colorantes des deux portions glandulaires « n'est peut-être nulle part aussi évidente que chez les Batraciens Anoures. » Je me rangerai beaucoup plus volontiers à l'opinion de STENDELL qui s'exprime ainsi : « Les cellules sont ici (dans le lobe intermédiaire) si intensément cyanophiles, que la désignation, chromophobe, ne semble réellement pas de mise » (« so dass die Bezeichnung chromophob, entschieden wenig am Platze erscheint »). L'affinité de la *pars intermedia* pour les colorants n'est d'ailleurs pas toujours la même. A certaines époques de l'année, le lobe intermédiaire ne se colore que difficilement, à d'autres il est particulièrement chromophile. Il prend le bleu du mélange de Mallory et de Mann, le vert lumière, l'hémalun. Toutes les cellules se colorent de la même façon et à peu près avec la même intensité. Toutefois, de bons observateurs comme STENDELL, et WEINBERG ont signalé quelques fois des cellules éosinophiles dans le lobe intermédiaire et ils en ont conclu, l'un et l'autre, à la dualité de la cellule de la *pars intermedia*. J'ai moi-même constaté très souvent la présence de cellules éosinophiles dans le lobe intermédiaire. J'avais commencé à me rallier à l'interprétation de ces auteurs, lorsque l'examen

plus approfondi de coupes sériées me conduisit à une autre explication. Elle est très simple. Comme je l'ai montré anté-

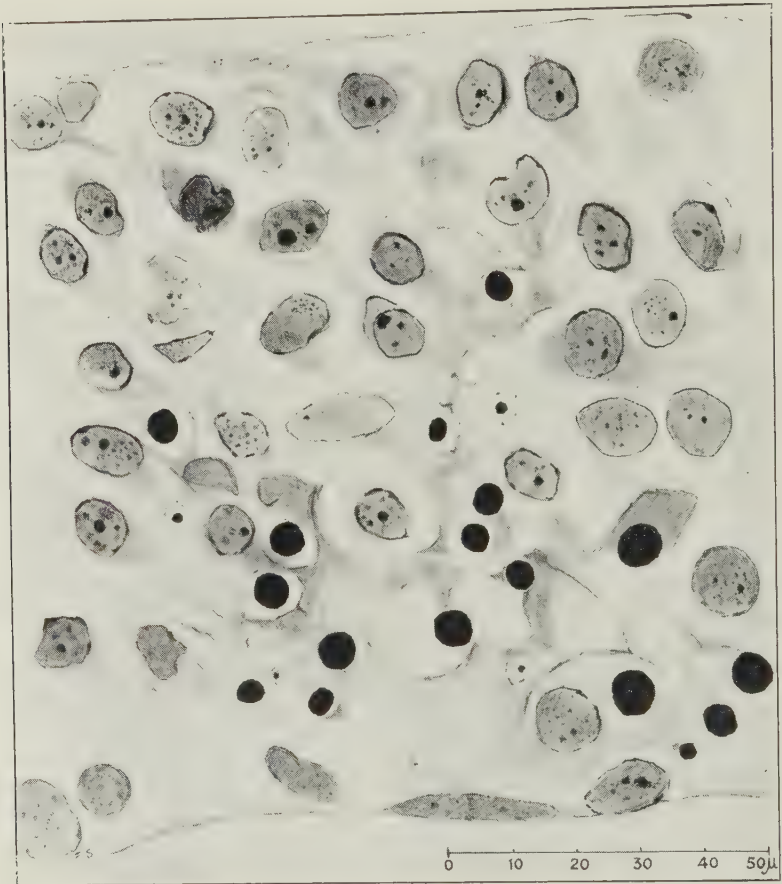


FIG. 11

Portion d'une coupe frontale du lobe intermédiaire.

Fix. Bouin. Col. Mann.

Dans la région inférieure du dessin (au voisinage du lobe nerveux et des espaces vasculaires) on remarque, figurées en noir, de nombreuses gouttelettes fuchsinophiles. — Voir aussi fig. 12.

rieurement, il existe de véritables digitations du lobe distal qui pénètrent par endroit dans le lobe intermédiaire. Il suffit alors que la liaison avec le lobe distal ne soit pas intéressée

par une des coupes pour créer la confusion. C'est là, incontestablement, l'origine des inclusions acidophiles du lobe intermédiaire. D'ailleurs, en examinant soigneusement ces coupes, on constate qu'il existe toujours une mince lame conjonctive, séparant les éléments du lobe principal des éléments du lobe intermédiaire.

La disposition des cellules du lobe intermédiaire est une autre caractéristique de cette portion glandulaire. Elle ne ressemble en rien à celle du lobe distal.

Les cellules sont disposées en plusieurs couches concentriques. Elles se rangent en palissade au contact du lobe nerveux, leur grand axe perpendiculaire aux espaces vasculaires qui les sépare de ce lobe. Les cellules sont extrêmement serrées les unes contre les autres et correspondent à deux formes : les unes, loin du lobe nerveux, sont petites, polyédriques, à cytoplasme homogène, parfois légèrement grenu, à noyau central clair ; les autres, au contact du lobe nerveux, sont grandes, allongées, cylindriques, leur pôle cytoplasmique touchant le lobe nerveux ou un espace vasculaire. Les limites cellulaires de ces grands éléments sont souvent peu nettes, leur cytoplasme est plus basophile, fréquemment creusé de vacuoles, parfois rempli de masses hyalines, colloïdes.

Dans l'ensemble d'ailleurs, l'aspect détaillé du lobe intermédiaire est difficile à décrire. Il est, en effet, particulièrement labile, car toutes les agressions expérimentales, tous les incidents physiologiques retentissent immédiatement sur sa structure et celle du lobe nerveux, tandis que le lobe principal reste apparemment plus indifférent.

En dehors de l'uniformité de son type cellulaire et de la disposition régulière de ses éléments, le lobe intermédiaire présente encore un détail de structure assez particulier, plus constant chez *Rana esculenta* que chez *Rana temporaria*. On y observe parfois de curieuses inclusions fuchsinophiles, qui ont été signalées et figurées pour la première fois, je crois, par GENTÈS [153] : « On rencontre, dit-il, dans son épaisseur des gouttelettes qui dans certains cas, l'infiltrèrent complètement. Elles sont de tailles très diverses, punctiformes ou au contraire volumineuses. Leur contour est en général arrondi. Elles se colorent d'une façon homogène en violet foncé par

l'hématoxyline ferrique. Certaines d'entre elles, juxtaposées aux noyaux, sont enfermées dans les cellules; mais beaucoup sont manifestement placées en dehors des éléments ». WEINBERG [412], incidemment, les décrit aussi: « Gelegentlich sind in diesem Teil des Zytoplasmas (c'est-à-dire au contact du lobe nerveux) leuchtend rote Körperchen von verschiedener Grösse, meistens in kleinen Haufen anzutreffen. » KRAUSE [253] considère ces corpuscules comme un élément caractéristique du lobe intermédiaire des Amphibiens.

La figure 11 représente une partie de la *pars intermedia* avec ces corpuscules fuchsinophiles ou sidérophiles. Les gouttelettes hyalines, inégalement réparties, sont groupées dans la région voisine des capillaires, à la limite du lobe intermédiaire et du lobe nerveux. Comme on le voit, ce dessin illustre parfaitement la description de GENTÈS. Il s'agit, en effet, de corpuscules arrondis, dont la taille est assez variable, mais, notons le dès maintenant, toujours inférieure à celle d'un noyau. Ces gouttelettes semblent se trouver parfois à l'intérieur du cytoplasme de certaines cellules ou le plus souvent, entre les cellules. Leur situation à l'intérieur d'une cellule normale n'est qu'illusion. On comprend d'ailleurs assez facilement l'erreur d'interprétation de GENTÈS. Ces inclusions siègent dans une région, où la fonte holocrine est très importante et où les limites cellulaires ne sont pas toujours extrêmement nettes. GENTÈS attribue à ces corpuscules un rôle dans la sécrétion hypophysaire, et tout naturellement, il considère qu'un élément élaboré ne peut être que d'origine cytoplasmique. Il est possible que ces gouttelettes participent à la formation de la sécrétion hypophysaire, mais leur origine n'est pas celle admise par cet auteur. GENTÈS ne semble avoir vu et décrit qu'un aspect du phénomène, le stade terminal, au moment où la formation des gouttelettes est achevée et la fonte holocrine des cellules presque consommée.

Dans ces conditions, l'origine et la nature de ces éléments sont obligatoirement méconnues. Pourtant, un examen attentif donne même à ce stade une précieuse indication: tous les corpuscules sont entourés d'une légère auréole claire nettement limitée au dehors par une sorte de membrane.

J'ai eu l'occasion d'observer les phases initiales de la genèse de ces corpuscules réfringents. Dans certaines régions de la *pars intermedia*, voisines du lobe nerveux, on trouve, en effet, des noyaux qui, perdant leur transparence deviennent de plus en plus chromophiles. La chromatine paraît s'agglutiner autour du nucléole qui augmente de taille. Bientôt, ne subsiste du noyau qu'un nucléole démesurément grossi, cependant qu'une poussière de chromatine s'incruste dans la membrane nucléaire. Ce stade est représenté par la figure 12.

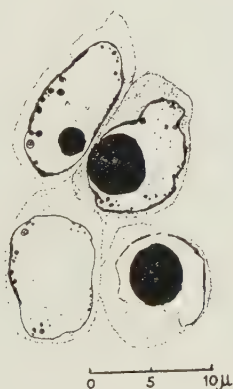


FIG. 12

Cellules du lobe intermédiaire montrant
l'origine nucléaire des gouttelettes fuchsinophiles.

Que la cellule vienne alors à subir la fonte holocrine, la gouttelette fuchsinophile subsistant un peu plus longtemps, et l'aspect de la figure 11 est réalisé. Les corpuscules hyalins ne peuvent donc pas se trouver, comme le soutient GENTÈS, dans le cytoplasme d'une cellule normale. Le halo qui les entoure, témoigne encore à ce stade ultime de leur origine nucléaire.

Au niveau de la *pars intermedia*, le nombre des cellules détruites par fonte holocrine est encore beaucoup plus grand que dans le lobe distal. Cela implique un mode de régénération extrêmement actif: il se fait uniquement par amitose dans toute l'étendue du lobe, sans que l'on puisse trouver,

comme dans le lobe distal, des centres germinatifs individualisés.

II. — LOBE NERVEUX

Le lobe nerveux de l'hypophyse de la Grenouille s'oppose au lobe intermédiaire par sa très riche vascularisation. Les nombreuses sections de capillaires disséminées dans ce lobe prouvent que, si cette partie ne joue aucun rôle sécrétoire, elle est néanmoins extrêmement importante au point de vue fonctionnel. Elle joue le rôle de réservoir de la sécrétion colloïde d'origine intermédiaire, qu'elle élimine en partie par ses vaisseaux. Ce lobe ne peut donc avoir une structure constante, il subit un remaniement perpétuel lié au rythme de l'activité glandulaire.

N'ayant pas employé de méthode de coloration spécifique, je n'ai rien à ajouter à la description des anciens auteurs. Pour les uns (EDINGER), le lobe nerveux serait formé par un tissu conjonctif, pour les autres (GAUPP, STENDELL), il renfermerait des éléments nerveux, surtout névroglies.

Les méthodes histologiques courantes le font apparaître comme une sorte d'éponge, un tissu à trame lâche, plus ou moins apparente suivant le contenu. On y trouve quelques noyaux, assez peu nombreux, très polymorphes, arrondis, ovoïdes, ou triangulaires et irrégulièrement découpés. La structure du lobe nerveux est surtout caractérisée par son contenu, « la colloïde », que nous étudierons plus en détail en parlant de la sécrétion hypophysaire.

III. — LOBES LATÉRAUX

Les lobes latéraux sont composés d'un petit nombre de cellules qui ont gardé des caractères embryonnaires; ce sont des éléments arrondis, à noyau clair, ne possédant que très peu de cytoplasme chromophile ou légèrement basophile. Les cellules sont extrêmement serrées les unes contre les autres de sorte que les limites cellulaires sont parfois invisibles.

Dans diverses conditions naturelles et expérimentales, ces cellules se groupent en pseudo-acini, au centre desquels on aperçoit une ou deux gouttelettes de « colloïde » basophile.

CHAPITRE VII

LA SÉCRÉTION HYPOPHYSAIRE

La glande pituitaire secrète un très grand nombre d'hormones différentes, de 13 à 26, suivant les auteurs. L'histologie ne permet pas de suivre l'élimination de ces produits, pas plus qu'elle n'est capable de rendre compte des multiples sécrétions hépatiques.

Cependant, il existe une substance d'origine glandulaire histologiquement décelable: la « colloïde » hypophysaire. Celle-ci se forme aux dépens des cellules chromophiles. Chez la Grenouille, on la trouve en quantité infiniment plus grande dans le lobe intermédiaire que dans le lobe principal où elle n'existe qu'à l'état de traces. La même différence existe d'ailleurs chez les Mammifères (COLLIN).

Le lobe principal, par sa structure, sa riche vascularisation, par le groupement de ses cellules autour des capillaires, par la densité plus grande des grains de sécrétion au pôle vasculaire des cellules, suggère l'idée d'une *hémocrinie*.

Cette hémocrinie qui s'effectue surtout suivant le mode mérocrine, n'a pas de traduction histologique bien connu. Le produit sécrété disparaît aussitôt dans le torrent circulatoire. La colloïde hémocrine résultant de la fonte holocrine des cellules, si elle existe parfois, subit le même sort.

Le lobe intermédiaire peut lui aussi sécréter dans les vaisseaux qui le séparent du lobe nerveux. Là aussi, le processus d'hémocrinie est invisible. Mais « l'incrétion interstitielle de la colloïde dans l'épaisseur du lobe nerveux », qui constitue en partie du moins, la *neurocrinie*, est un mode sécrétoire ayant une traduction morphologique caractéristique.

On peut donc, chez les Batraciens, distinguer aisément le mode sécrétoire du lobe principal de celui du lobe intermé-

diaire. Dès 1913, STENDELL avait bien reconnu cette dualité et il a exprimé sa conception de la sécrétion hypophysaire, avec une netteté et une précision, qui, pour l'époque, sont absolument remarquables. « Ich glaube also, dit-il, dass der Zwischenlappen der Hypophyse sein Sekret in der Hirnteil ergiesst, um von da aus vielleicht durch Reizung von Sympathikus Zentren den Tonus der glatten Muskulatur und den Blutdruck zu beeinflussen, während der Hauptlappen, durch Sekretion in die Blutbahnen dem allgemeinen Kreislauf einen für das Körperwachstum wichtigen Bestandteil zuführt. »

LA « COLLOÏDE » NEUROCRINE

La colloïde neurocrine est vraiment un produit de la sécrétion holocrine des cellules hypophysaires. Il ne s'agit pas d'un artefact dû à la fixation: quand la colloïde existe, on la retrouve avec tous les fixateurs. De même, on peut écarter l'idée qu'elle tire son origine d'une altération pathologique du parenchyme. On a bien affaire à un produit élaboré par la cellule hypophysaire et le nier, c'est, comme dit fort justement R. COLLIN: « opposer d'une façon inadmissible la sécrétion holocrine et la sécrétion mérocrine, c'est accepter comme une sécrétion légitime la colloïde thyroïdienne qui se forme le plus souvent sinon toujours, par fonte holocrine de vésicules préexistantes et refuser cette dignité à la colloïde hypophysaire qui naît de la même façon ».

La valeur physiologique de la colloïde n'est pas en question ici. Peu importe que l'on lui en accorde une ou non: au point de vue histophysiologique auquel je me place, l'abondance de la colloïde témoigne simplement d'une fonte holocrine et permet ainsi de juger indirectement de l'activité de la glande pituitaire (1).

(1) Sans entrer dans un exposé détaillé, il faut toutefois noter, puisque la question de l'hormone chromatophorotrope nous intéresse ici au premier chef, que ZONDEK et KROHN [423], ont pu montrer qu'un gramme de colloïde contient chez le Bœuf, 20.000 unités *Phoximus* d'interméline. Sur le même matériel LEWIS D., F. C. LEE et E. B. ASTWOOD [270] ont même trouvé des valeurs 5 à 20 fois plus fortes.

Ajoutons que E.-J. KRAUS [252] a pu montrer que la substance contenue dans dn kyste colloïde humain avait un net pouvoir gonadotrope chez la Souris, observation qui diminue singulièrement la valeur d'une constatation négative de NÖTHER P. [297] avec la colloïde de Bœuf.

La colloïde se rencontre sous la forme de masses irrégulières, plus ou moins arrondies, de dimensions variées, allant de la gouttelette à la grande flaque.

Il n'existe pas de procédé spécifique de coloration de la colloïde. C'est sur un ensemble de propriétés, que l'on peut affirmer qu'il s'agit d'une substance voisine de celle de la colloïde thyroïdienne. Elle est légèrement hémateïnophile, se colore en bleu-violet par le mélange de Mallory, prend le bleu de la coloration de Mann et devient verte par le vert-lumière. De même que les cellules chromophiles du lobe principal, la colloïde accepte inégalement les couleurs des mélanges acides, suivant son degré d'hydratation (R. COLLIN).

Chez les Amphibiens, la colloïde a été signalée, entre autres, par STERZI [365] et par GENTÈS [153]. STENDELL [364] l'a très bien décrite chez le Crapaud, ainsi que tout récemment P. FLORENTIN [133].

STENDELL a surtout rencontré la colloïde dans le lobe intermédiaire à la limite du lobe nerveux, où les gouttes et les masses colloïdes se groupent autour des vaisseaux.

Il en existe aussi dans le lobe nerveux même, dans les gaines périvasculaires et dans la trame conjonctive du tissu. On pourrait en voir également, mais beaucoup plus rarement, jusque dans l'épaississement du plancher infundibulaire. D'ailleurs, pour STENDELL, cette accumulation de colloïde dans la *pars nervosa* ne se verrait, en abondance, que chez les vieux animaux. Il s'agirait d'une sécrétion accumulée et bloquée (« gestaute Sekret »).

Chez la Grenouille, même jeune, les gouttes de colloïde existent toujours, en plus ou moins grande abondance, dans le lobe nerveux. Je m'explique difficilement que certains auteurs aient nié son existence chez cette espèce. Seules, la quantité de colloïde, ainsi que sa répartition varient dans d'assez larges proportions. La colloïde peut remplir tout le lobe nerveux, le distendre même, les gouttelettes serrées les unes contre les autres comprimer les noyaux conjonctifs et névrogliaux et les déformer. Parfois au contraire, la colloïde n'est décelable que dans les gaines périvasculaires, elle est rare dans le reste du tissu, dans lequel on voit nettement les mailles de la trame conjonctive. L'aspect du lobe nerveux se

modifie très vite, non seulement sous l'influence de certaines interventions expérimentales, mais encore, me semble-t-il, au cours du cycle annuel. C'est ainsi que la colloïde est beaucoup plus abondante pendant la période qui va du mois de novembre au mois de mars, que pendant le reste de l'année.

Cependant la neurocrinie hypophysaire consiste en autre chose que cette neurocrinie de voisinage par débordement du lobe intermédiaire. Mais, aucun auteur, en dehors de P. FLO-

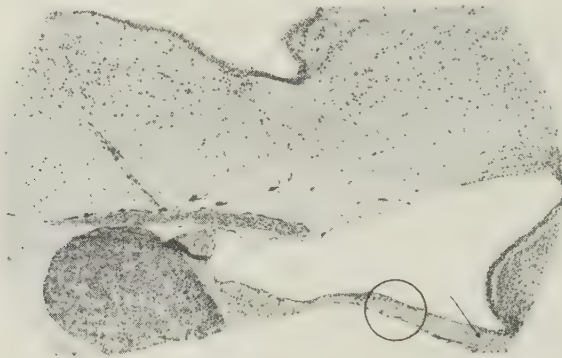


FIG. 13

Coupe sagittale d'un cerveau de Grenouille, $\times 40$.

Fix. Bouin. Col. Hém. érythrosine, vert lumière.

L'animal a séjourné pendant un mois sur un fond noir avec un éclairage continu.

L'examen histologique révèle une hyperproduction de colloïde dans le lobe intermédiaire, s'éliminant par l'infundibulum. La flèche indique la limite qu'atteignent sur cette coupe les trainées de colloïde interstitielle. Voir l'agrandissement de la région encadrée sur la figure suivante.

RENTIN pour le Crapaud [133], n'a pu décrire chez les Batraciens Anoures les mêmes voies d'excrétion de la colloïde, que R. COLLIN a mises en évidence chez les autres Vertébrés. De là, à admettre que la neurocrinie colloïde n'existait pas dans l'espèce *Rana*, il n'y avait qu'un pas. Cette lacune de notre information s'explique aujourd'hui aisément. A l'état normal, en effet, la neurocrinie infundibulaire, n'est jamais visible chez *Rana temporaria* ou *Rana esculenta*. Ce n'est qu'en plaçant les animaux dans des conditions physiologiques exceptionnelles, telles, que leur *pars*

intermedia, soit en état d'hypertonnement continu, que j'ai pu récemment constater le phénomène [374].

Je préciserai plus loin (p. 143) les circonstances dans les-

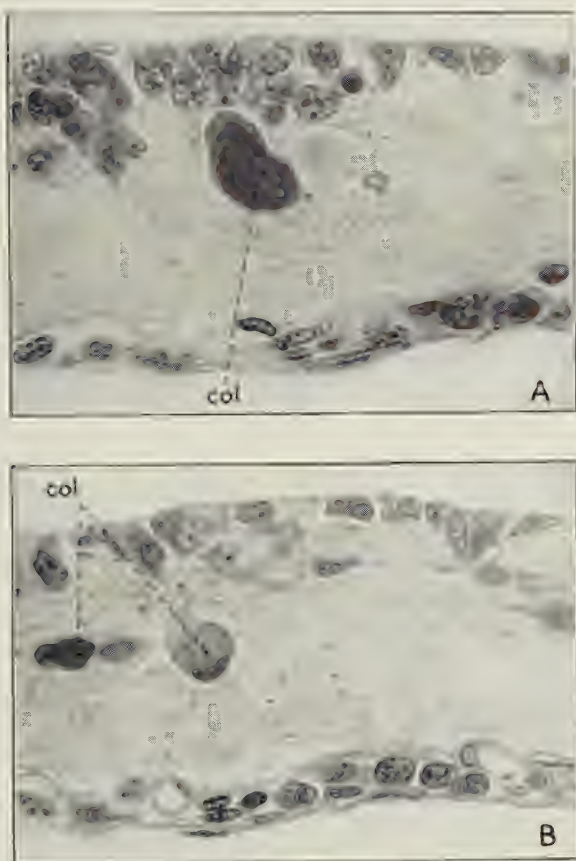


FIG. 14

A. — Agrandissement d'une portion de la fig. 13 $\times 650$

B. — Mème region de la coupe suivante.

col. masses de colloïde dans le plancher infundibulaire.

quelles mes observations ont été faites et je me bornerai ici à donner la description des images histologiques.

Dans certaines hypophyses, où la *pars intermedia* présente une fonte holocrine massive, on voit d'importantes flaques de

colloïde surcharger le lobe nerveux. Mais, de plus, on note aussi de très grosses gouttes dans les minces parois spongioblastiques, qui rattachent le lobe nerveux à l'infundibulum. Et chose tout à fait inhabituelle chez la Grenouille, on remarque l'existence dans les parois infundibulaires mêmes, de très nombreuses gouttes de colloïde, formant de véritables traînées, se dirigeant vers le chiasma (fig. 13 et 14). J'ai vu certaines gouttes atteindre le tractus optique et même le dépasser sans que je puisse toutefois préciser leur destinée ultérieure. En particulier, je n'ai jamais pu voir la colloïde pénétrer activement ou passivement dans certains neurones. Il faut d'ailleurs remarquer à ce sujet, qu'au fur et à mesure que la colloïde s'éloigne de son lieu d'origine, elle se colore de moins en moins bien avec ses réactifs habituels. Enfin, au cours de leur cheminement, certaines gouttelettes proches de la paroi ventriculaire semblent écarter les cellules épendymaires, soulever la paroi, comme pour passer dans la cavité (hydrencéphalocrinie), sans que ce passage ait pu être réellement constaté jusqu'à présent.

L'existence de la colloïde neurocrine, — au sens large du mot, — quoique indécélable dans les conditions habituelles, est donc certaine chez la Grenouille. En cas d'hyperproduction de colloïde, l'infundibulum remplit ici, au même titre que chez les autres Vertébrés, l'office d'un trop-plein.

CHAPITRE VIII

VASCULARISATION

ET INNERVATION DE L'HYPOPHYSE

I. — VASCULARISATION

La vascularisation de l'hypophyse des Amphibiens a été peu étudiée. Cependant HOUSSAY avec BIASOTTI et SAM-MARTINO [195] en donnent une description chez le Crapaud. « L'artère carotide interne se divise en deux : artères optiques et carotide cérébrale ; celle-ci pénètre dans le crâne et se divise en branche antérieure et postérieure. La branche postérieure envoie deux anastomoses transversales, l'une rétrochiasmatique, l'autre rétro-infundibulaire. L'extrémité des deux branches postérieures s'unit à l'artère basilaire.

Le *lobus infundibularis* reçoit trois artères, qui proviennent, l'une de la branche rétrochiasmatique et deux de l'artère cérébrale postérieure. Ces artères et leurs branches se dirigent d'avant en arrière sur le *lobus infundibularis* et passent sur l'hypophyse. Celle-ci reçoit, en plus, des artères qui viennent de l'anastomose rétro-infundibulaire et quelques fines branches de l'anastomose avec la basilaire. Au microscope, on observe qu'à la face ventrale, toute la circulation va depuis la partie antérieure du *lobus infundibulaire* jusqu'à la limite postérieure de l'hypophyse. En avant de l'hypophyse, existe une circulation portale qui va toujours du *lobus infundibularis* à l'hypophyse ».

Le système des capillaires est très riche au niveau du lobe principal, où ils forment des sinus. Le lobe intermédiaire est absolument dépourvu de capillaires et ceux-ci n'existent qu'à la limite de ce lobe et du lobe nerveux. Ce dernier est lui aussi très vascularisé.

II. — INNERVATION

A. — *Innervation hypothalamique de la glande pituitaire*

Cette innervation est peu connue chez les Amphibiens ; elle l'est beaucoup mieux chez les Mammifères. Chez ces derniers, ainsi que chez l'Homme, on a pu dire dès 1925 : « la tige pituitaire est, histologiquement, un nerf sympathique formé de fibres de Remak ». Ces fibres naissent de nombreux noyaux du mésodiencephale ; elles forment un *faisceau hypothalamo-pituitaire*, qui se termine dans le lobe nerveux et surtout dans le lobe intermédiaire (pour la bibliographie voir COLLIN [76]).

Chez la Grenouille, d'anciens auteurs (MULLER, BOSCHENECK), ont décrit des fibres et même des terminaisons dans le lobe nerveux. En 1911, RÖTHIG [329] a mentionné un *tractus hypothalamo-hypophyseus*. Enfin, en 1931, WEINBERG [412] a donné une description assez complète d'un *faisceau rétro-optique pituitaire*. Cet auteur, qui a également étudié l'innervation de l'hypophyse chez le Rat, a été surtout frappé par la finesse et le petit nombre de fibres que l'on trouve chez la Grenouille. On peut quand même décrire un faisceau qui naît dans une zone située en arrière et un peu au-dessus du chiasma optique (voir fig. 3) ; les fibres descendent d'abord verticalement, puis, s'infléchissent en arrière en longeant la face ventrale de l'infundibulum pour pénétrer dans le lobe nerveux. Il semble qu'une grande partie des fibres se termine à la limite du lobe nerveux et du lobe intermédiaire, le reste pénétrerait dans la *pars intermedia* et s'insinuerait entre les cellules.

WEINBERG ne donne pas une description plus détaillée et il n'a sans doute pas vu de terminaisons véritables. Une étude plus complète de l'innervation de l'hypophyse de la Grenouille reste encore à faire.

B. — *Innervation sympathique de la glande pituitaire*

Nos connaissances sur l'innervation sympathique de l'hypophyse sont encore plus succinctes que celles sur l'innervation hypothalamique.

DOUBOVİK [105 et 107] a relaté en 1936, un certain nombre d'expériences qui établiraient :

1° que le lobe principal de l'hypophyse de la Grenouille ne serait pas innervé par le système nerveux sympathique (ce qui est contraire à tout ce que l'on sait pour les autres Vertébrés);

2° que le lobe neuro-intermédiaire serait sous la dépendance du sympathique cervical et du parasympathique.

DEUXIÈME PARTIE

Le mélanocyte

GÉNÉRALITÉS

Avant d'aborder l'étude des facteurs qui provoquent les changements de coloration des téguments de la Grenouille, il me faut rappeler ce que l'on sait sur les cellules pigmentaires dont la forme variable est la base morphologique du phénomène.

Il y a chez la Grenouille trois sortes de chromatophores : les xanthophores, les guanophores et les mélanophores. Ce sont ces derniers qui jouent le rôle prépondérant. Aussi n'étudierons nous que le mélanophore avec quelque détail ; c'est d'ailleurs le seul chromatophore de la Grenouille que j'ai personnellement étudié. Toutefois, il faut avoir constamment présent à l'esprit que la coloration de la Grenouille, à un instant donné, résulte de la superposition variable des trois catégories de chromatophores.

CHAPITRE PREMIER

MORPHOLOGIE DU MÉLANOCYTE

RAPPEL HISTORIQUE

LISTER (1857) le premier, semble-t-il, a décrit dans la peau de la Grenouille des cellules noires et ramifiées : les mélanophores. H. MULLER (1860) en confirme l'existence ; il décrit de plus les mouvements du pigment et rapporte les variations de coloration aux changements de forme de ces cellules. Depuis, de très nombreux auteurs (STIEDA [366], EBERTH [117], EH RMANN [122] et bien d'autres) en ont fait l'étude. Parmi les travaux modernes, il faut avant tout citer ceux de FISCHER [130], de SCHMIDT [341], de MILLOT [291], d'ELIAS [126] (1).

DESCRIPTION DES MÉLANOCYTES

La cellule à pigment mélanique est désignée dans la bibliographie sous des noms variés, qui tous rappellent la nature de son pigment : mélanophore, mélanoblaste, mélanocyte. Ce dernier terme seul doit être employé pour désigner une cellule qui élabore son pigment (VERNE).

On peut observer le mélanocyte, à l'état frais sur des étalements de peau, ou après fixation. La mélanine, particulièrement résistante, supporte tous les fixateurs : Bouin, Formol, Zenker, etc... Cependant, si l'on veut conserver en même temps d'autres chromatophores, les guanophores par exem-

(1) Pour toute la bibliographie d'avant 1926, je renvoie au livre de VERNE, « Les pigments dans l'organisme animal » [393], pour les références postérieures à cette date aux travaux d'ELIAS [126]. Enfin, de nombreux documents sur la morphologie et l'histophysiologie du mélanocyte d'un autre Batracien, l'Axolotl, ont été publiés ces dernières années par VILTER (1930-1937).

ple, il faut donner la préférence à des fixateurs tel que le Flemming.

L'examen d'étalements de peau peut seul donner une idée complète de l'aspect du mélanocyte. L'examen de coupes transversales ne suffit pas à l'étude des cellules pigmentaires qui, habituellement ramifiées, sont réduites sur une telle coupe à une trainée de grains; mais il permet de préciser leurs rapports et leur répartition.

Chez la Grenouille, on distingue dans la peau, deux sortes de mélanocytes, le mélanocyte dermique et le mélanocyte épidermique.

a) *Le mélanocyte dermique*

La cellule pigmentaire est essentiellement constituée par un cytoplasme contenant le pigment à titre d'enclave; elle possède au moins un noyau. Sa forme est très variable. Pour décrire le mélanocyte, il faut donc passer en revue les divers aspects qu'il est susceptible de prendre. Parfois, il se présente sous un aspect punctiforme, globuleux. Toute la mélanine s'est concentrée autour du noyau qu'elle cache. Cet état correspond à la « contraction » du mélanocyte. La peau de l'animal paraît claire et, au microscope, la surface de la peau dépourvue de pigment mélanique est nettement plus grande que celle qui en possède.

A l'opposé, on trouve l'aspect qui traduit « l'expansion » du mélanocyte. Du corps cellulaire partent des ramifications souvent régulières, parfois symétriques, qui rayonnent autour de l'élément qui prend ainsi une forme plus ou moins « étoilée ». Le diamètre moyen de la cellule s'en trouve considérablement augmenté. La peau paraît tout à fait noire et, au microscope, on aperçoit une sorte de réseau mélanique, que l'on a souvent cru être anastomotique, bien qu'il n'y ait en réalité que contiguïté entre les cellules (ELIAS [124]).

Entre ces stades extrêmes existent tous les intermédiaires. On peut les voir se succéder sur un même élément, en suivant au microscope l'action de l'injection d'extrait hypophysaire, sur la membrane digitale de la patte postérieure d'un animal clair. Un auteur déjà ancien, LISTER [273], a décrit quatre stades, qu'il définit ainsi: punctiforme, irrégulièrement globuleux, étoilé, réticulé.

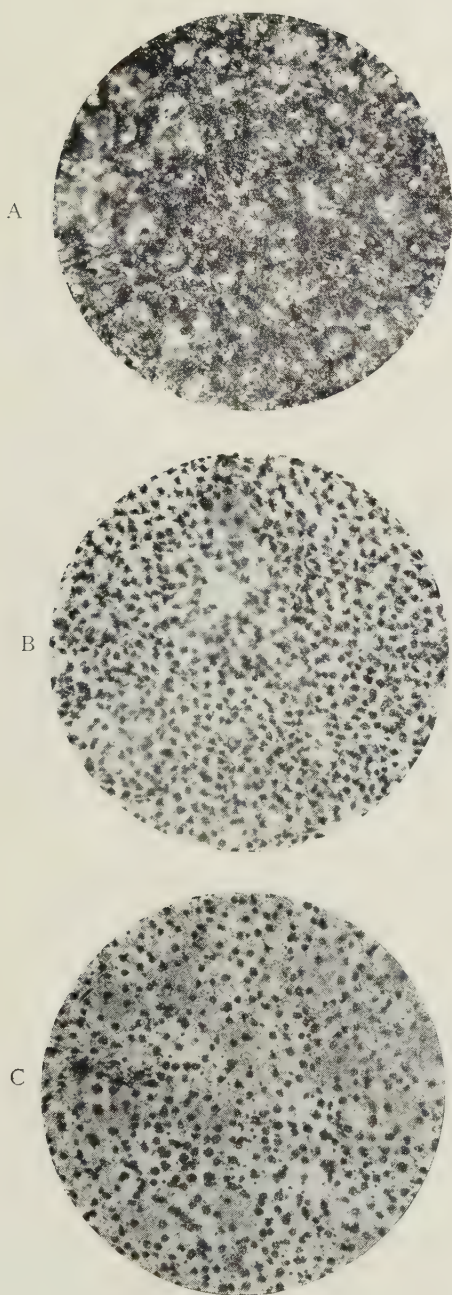


FIG. 15

- Peau de Grenouille étalée, $\times 40$.
- A. Expansion complète des mélanocytes.
 - B. Expansion moyenne des mélanocytes.
 - C. Contraction complète des mélanocytes.

Il m'a paru suffisant de distinguer trois stades: un stade de contraction complète, un stade d'expansion totale, et enfin un stade intermédiaire, d'expansion ou de contraction incomplètes (fig. 15).

b) *Le mélanocyte épidermique*

Il diffère du mélanocyte dermique par sa forme et par sa taille. Il est beaucoup plus grêle, son corps cellulaire est moins massif. Ses expansions sont encore plus fines, plus longues et plus ramifiées (fig. 16). Il est relativement rare

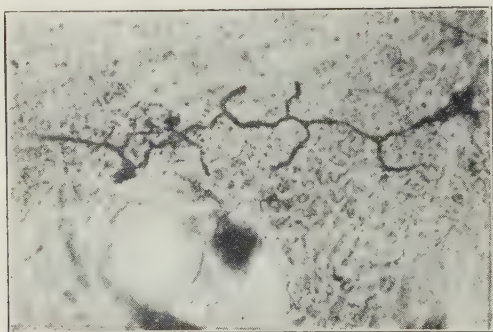


FIG. 16

Coupe transversale de peau de Grenouille, $\times 600$.
Imprégnation argentique (de Castro).
Mélanocytes épidermiques étalés.

et, au stade d'expansion complète, les mélanocytes épidermiques ne forment pas une couche continue, comme ceux du derme.

A quoi correspondent les changements d'aspects du mélanocyte? S'agit-il d'une variation de forme de la cellule toute entière, ou seulement d'une dispersion plus ou moins grande du pigment à l'intérieur du cytoplasme? Dans le premier cas il faut attribuer au mélanophore les qualités d'une cellule mobile, amœboïde; dans le second cas, au contraire, la forme cellulaire est stable et sa variation n'est que fictive. C'est là une question extrêmement discutée. Le plus grand nombre d'auteurs, aussi bien anciens (HARLESS [168], LISTER

[273], BIEDERMANN [31], GAUPP [151]), que modernes (SCHMIDT [341], MILLOT [291], HERRICK [173], FRANZ [144]) refusent au mélanocyte tout pouvoir amoeboïde.

Ils invoquent à l'appui de leur manière de voir différents arguments que je résume rapidement:

a) Dans deux expansions successives, le pigment mélanique dessine exactement les mêmes figures.

b) Certains prétendent avoir vu et coloré une membrane cellulaire, au contact de laquelle on verrait subsister parfois, au début de la contraction, quelques grains de mélanine.

c) De plus, il y aurait dans la cellule pigmentaire une sorte d'armature interne le long de laquelle chemine le pigment. FRANZ (1936), y a récemment de nouveau insisté, en décrivant des mélanophores de Poissons.

Ces arguments appellent quelques remarques. Il faut admettre, sans aucun doute, que le mélanocyte prend exactement la même forme dans deux expansions successives. Mes observations confirment sur ce point les nombreux auteurs qui ont fait la même constatation. Dès 1909, KAHN et LIEBEN [229] l'ont d'ailleurs démontré chez la Grenouille par des photographies en série, et en 1933, C. VEIL [389] a confirmé ces observations par la prise de vue cinématographique des battements rythmiques des mélanophores de l'écaille de certains Poissons.

Mais est-il absolument nécessaire d'imaginer une membrane, « un véritable cadre à l'intérieur duquel coulerait le protoplasma et qui délimiterait la forme de la cellule »? (C. VEIL). Je ne le crois pas. L'expansion et la contraction des mélanocytes sont dues à des modifications physico-chimiques locales. De même, la forme de la cellule étalée peut dépendre des conditions anatomiques locales; celles-ci ne changent évidemment pas d'une expansion à l'autre, si leur succession est rapide, et le protoplasma du mélanocyte semble ne pouvoir s'écouler que dans certaines limites, toujours les mêmes. Il est possible, qu'en observant les expansions d'un même mélanocyte à d'assez longs intervalles, il n'en soit plus ainsi, et précisément, les modifications de forme du mélanocyte, que l'on note au cours du développement, pourraient en partie répondre aux transformations des rapports anatomiques.

Et à supposer, que des ramifications de mélanocyte vidées de leurs granules pigmentaires existent parfois chez a Grenouille, qu'on puisse même colorer ces prolongements (SCHMIDT [341]), sont-ce là des preuves décisives de l'existence d'une membrane cellulaire de forme constante? Com-

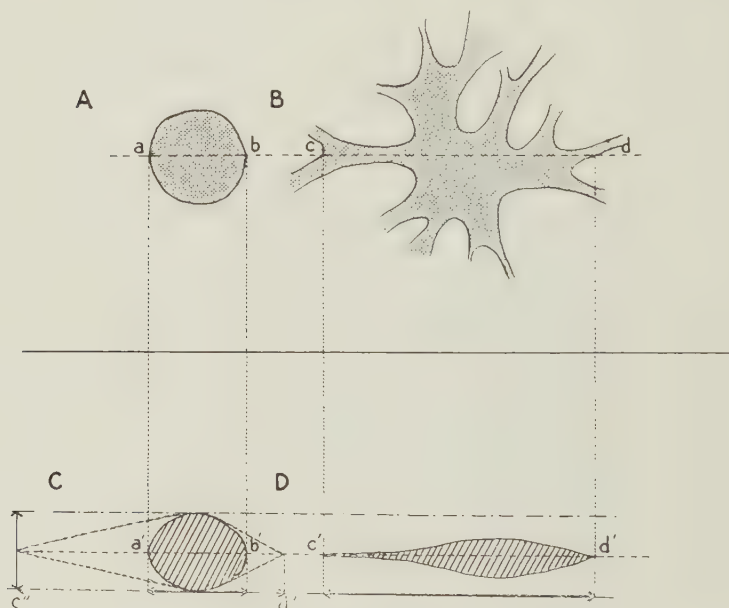


FIG. 17

Schéma destiné à montrer l'aplatissement du mélanocyte au cours de l'expansion. En haut, mélanocytes vus *in toto* sur la peau étalée.

A. — Mélanocyte contracté.

B. — Mélanocyte étalé.

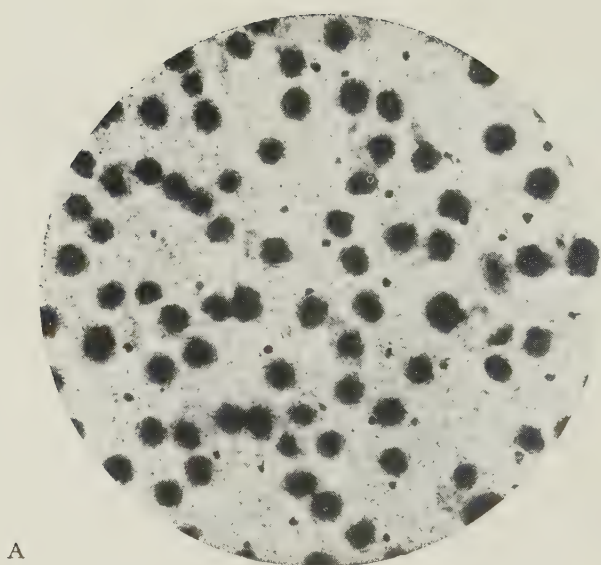
En bas, mélanocytes vus en coupe suivant la section a, b, c, d.

C. — Mélanocyte contracté; en pointillé, la forme du mélanocyte étalé s'il existait un cadre cellulaire fixe;

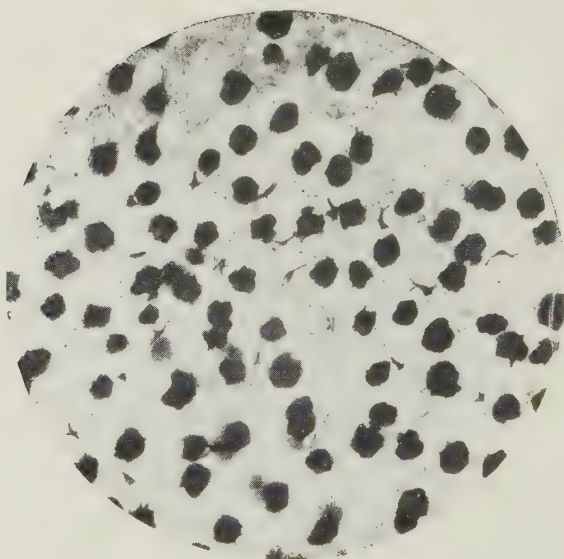
D. — Mélanocyte étalé, comme il se présente en réalité, aplati nettement par rapport à C.

parons, par exemple, les aspects de mélanocytes contractés et dilatés, sur des étalements de peau et sur coupes (fig. 17). On se rend facilement compte, que l'expansion du mélanocyte correspond à un aplatissement de la cellule; de globuleuse et arrondie à l'état contractée, elle devient discoïdale: c'est là le propre de tout mouvement amoeboïde. La théorie

du cadre cellulaire rigide et indéformable est donc insoutenable; mais d'autres faits plus précis sont nécessaires pour établir avec certitude le caractère amœboïde du mélanocyte. Pourtant cette idée a été déjà défendue par LEYDIG dès 1857. Des auteurs modernes partagent ce point de vue. Pour HOOCKER [192] l'étalement et la contraction des mélanocytes sont uniquement limités par les mailles du tissu conjonctif. D'un autre côté, KOLTZOFF [247] admet que les cellules pigmentaires sont des cellules amœboïdes constituées par un exoplasme transparent à tension superficielle variable et un endoplasme à grains pigmentaires de viscosité variable. La contraction et l'expansion des cellules pigmentaires sont déterminées par des variations de tension superficielle de l'exoplasme et de la viscosité de l'endoplasme et peuvent être provoquées par des facteurs chimiques ou physico-chimiques. D'ailleurs, FRANZ [144], un des défenseurs de l'existence d'une membrane cellulaire fixe du mélanocyte adulte, admet pour les mélanocytes embryonnaires de Poissons des mouvements amœboïdes. Enfin, certaines observations de VERNE et VILTER [395] sur les mélanocytes de *Carassius vulgaris* sont tout à fait démonstratives. Les écailles isolées de ce Poisson sont cultivées en goutte pendante. « Si l'on suit l'évolution des préparations d'écailles ainsi obtenues, on constate que les chromatocytes, de même que les cellules épithéliales, demeurent parfaitement vivantes. On peut d'ailleurs assister à leur émigration dans le milieu de culture, si loin que certains chromatocytes perdent tout rapport morphologique direct avec l'écaille ». Une telle migration implique la nature amœboïde du mélanocyte. D'autres observations de VILTER [404] sur la migration de mélanocytes adultes dans la peau de l'Axolotl semblent mener aux mêmes conclusions. Au cours de la mélanogenèse expérimentale chez un animal oligomélanique, VILTER a vu les mélanocytes superficiels du derme subir une modification remarquable: « leurs prolongements rameux s'insinuent dans les interstices de la membrane basale pour pénétrer ensuite dans l'épiderme. La réaction ne s'arrête cependant pas là. Les ramifications intra-épithéliales s'engagent de plus en plus entre les cellules épidermiques et bientôt le mélanocyte dermique tout



A



B

FIG. 18

Dissociation des mouvements des mélanocytes dermiques et épidermiques.

A. — Contraction simultanée de tous les mélanocytes.

B. — Mélanocytes dermiques contractés, mélanocytes épidermiques étalés.

Peau étalée; Fix. Flemming. $\times 210$.

(Les gros éléments représentent les mélanocytes dermiques.)

entier passe dans l'épiderme. La cellule rameuse du derme se révèle comme une véritable cellule amœboïde capable de gagner par migration active l'épiderme de l'animal ». Les microphotographies publiées par VILTER ne semblent pouvoir laisser subsister aucun doute.

Le mélanocyte émigré change de forme pour s'adapter à son nouveau milieu tissulaire (forme particulière des espaces intra-épidermiques, propriété de surface du cytoplasme épithélial).

Pourtant, en ce qui concerne la Grenouille, les travaux les plus récents ne semblent pas en faveur de l'origine dermique du mélanocyte épidermique (ELIAS, 1937). D'ailleurs, le mélanocyte épidermique de la Grenouille ne diffère pas seulement du mélanocyte dermique par sa forme, mais encore par l'ensemble de ses réactions physiologiques. On peut souvent noter, une véritable dissociation dermo-épidermique de l'état des mélanocytes, la cellule pigmentaire épidermique se contractant beaucoup plus lentement que la cellule dermique (fig. 18).

RÉPARTITION DES MÉLANOCYTES

Les mélanocytes sont répartis inégalement dans la peau de la Grenouille. Pour fixer les idées, examinons une coupe transversale de peau. On distingue de la surface vers la profondeur deux couches tout à fait distinctes. La plus superficielle est l'épiderme, sous laquelle se trouve le derme (fig. 19).

L'épiderme est composé de cinq à six assises de cellules, dont une seule, la plus superficielle représente le *stratum corneum*. La pigmentation de l'épiderme est de deux sortes : d'une part, les cellules de la couche cornée et germinative peuvent contenir des grains de pigment ; d'autre part, dans les couches moyennes on trouve les mélanocytes épidermiques.

La pigmentation mélanique des cellules épithéliales peut parfois être généralisée à toutes les cellules épidermiques, mais le plus souvent, elle se limite aux couches les plus superficielles.

Sous l'épiderme, séparant celui-ci du derme, on distingue une basale, que certains ont vu perforée par des ramifications de mélanophores dermiques.

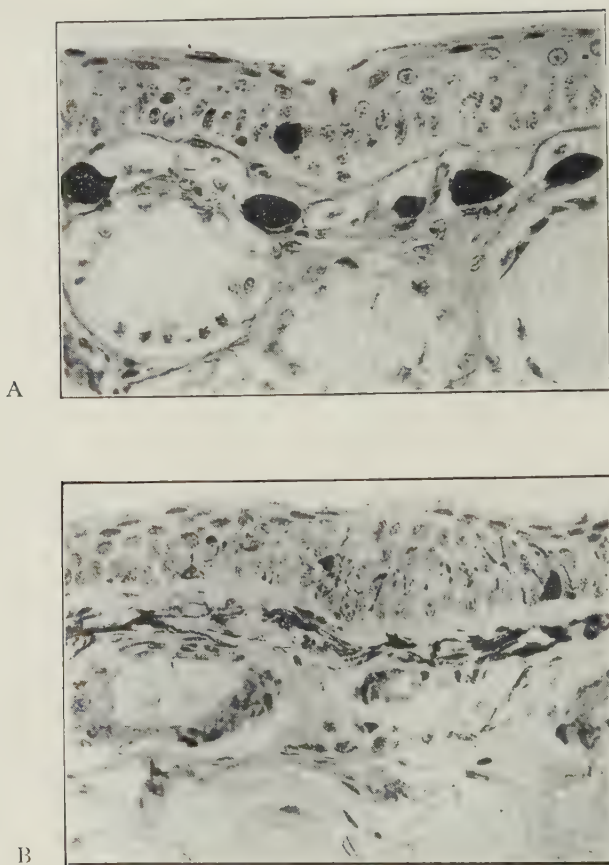
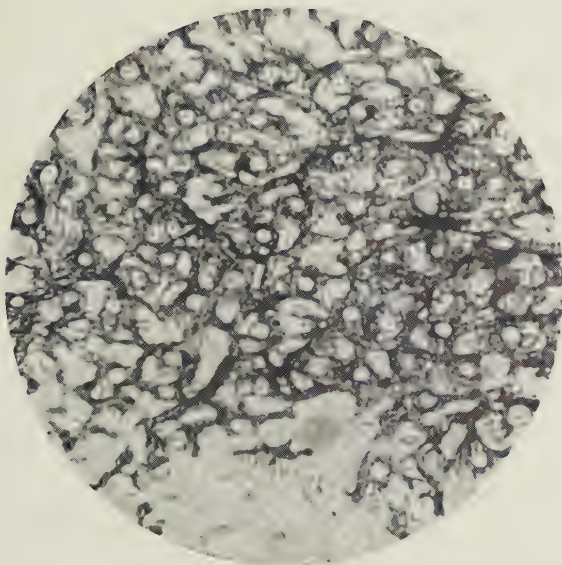


FIG. 19

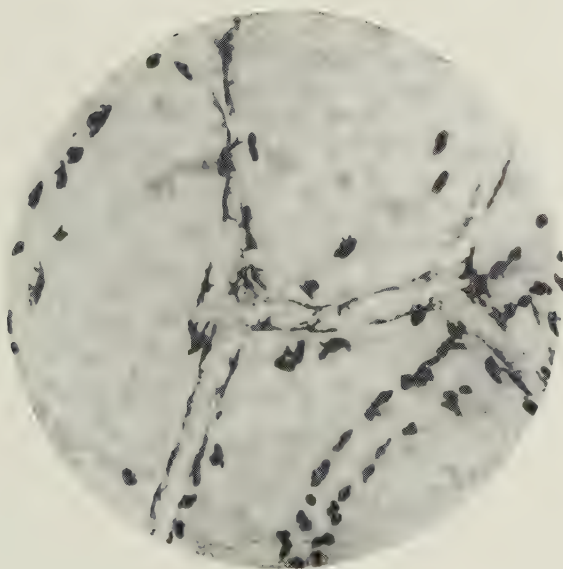
Coupes transversales de peau de Grenouille, $\times 360$.

Fix. Bouin. Col. Hém. éosine.

- A. — Peau d'animal clair (fond blanc 7 jours).
Contraction des mélanocytes dermiques et épidermiques; pas de pigmentation épidermique.
- B. — Peau d'animal sombre (fond noir 7 jours).
Expansion de tous les mélanocytes; les cellules épithéliales épidermiques contiennent de la mélanine.



A



B

FIG. 20

Localisation des mélanocytes le long des vaisseaux.

A. — Grenouille sombre; peau dorsale $\times 90$.

Les mélanocytes étalés dessinent le réseau capillaire.

B. — Grenouille claire; peau de la cuisse, face profonde $\times 210$.

Les mélanocytes suivent les vaisseaux; noter que l'on peut trouver côte à côte des vaisseaux à mélanocytes étalés et contractés.

Dans le derme, on peut distinguer une couche superficielle, le *stratum spongiosum* et une couche profonde ou *stratum compactum*.

Les mélanocytes sont situés immédiatement sous la membrane basale, au-dessus des glandes. Ils forment, en état d'expansion, une sorte de couche continue, dont les éléments contractent les rapports les plus étroits avec les capillaires. Les prolongements des mélanocytes dermiques peuvent être suivis parfois, comme je l'ai déjà dit, dans l'épiderme et surtout dans la profondeur jusque dans le *stratum compactum*; mais, la zone avasculaire est également dépourvue de mélanocytes. Retenons cette corrélation étroite des mélanocytes et des vaisseaux, qui apparaît incontestable lorsque les mélanocytes sont étalés (fig. 20). DIETEL [99] a comparé les ramifications du mélanocyte dilaté, aux pattes d'une araignée étreignant le vaisseau. Ce voisinage du mélanocyte et des vaisseaux a aussi frappé WACHOLDER et MORGENSTERN [410].

Récemment A. KLEINSCHMIDT [237] chez un autre Batracien (*Triturus vulgaris*) a fait la même constatation et il considère les vaisseaux comme les « tuteurs » des mélanocytes: « Diese Blutgefäße sind gleichsam Melanophoren Leitorgane zwischen den subepithelialen Gebieten, dem *stratum compactum* und dem subcutanen Bindegewebe. Die Beschränkung der Melanophoren auf die Blutgefäße fällt in besonderem Masse in den Kiemen auf. ». Les mélanocytes étalés dessinent donc tout le réseau vasculaire dermique. Nous aurons à en discuter plus loin la signification physiologique exacte, sur laquelle BIEDERMANN [31], le premier, a attiré l'attention.

La répartition des mélanocytes n'est pas seulement variable de la surface à la profondeur. La densité relative de ces éléments diffère aussi suivant le fragment de peau que l'on examine. C'est à cette inégalité qu'est dû le « dessin » de l'animal, essentiellement constitué par une teinte de fond, plus ou moins verte (*Rana esculenta*), plus ou moins jaunâtre (*Rana temporaria*), sur laquelle des « taches » mélaniques font contraste. Les deux autres espèces de chromatophores du derme, les xanthophores et les guanophores, con-

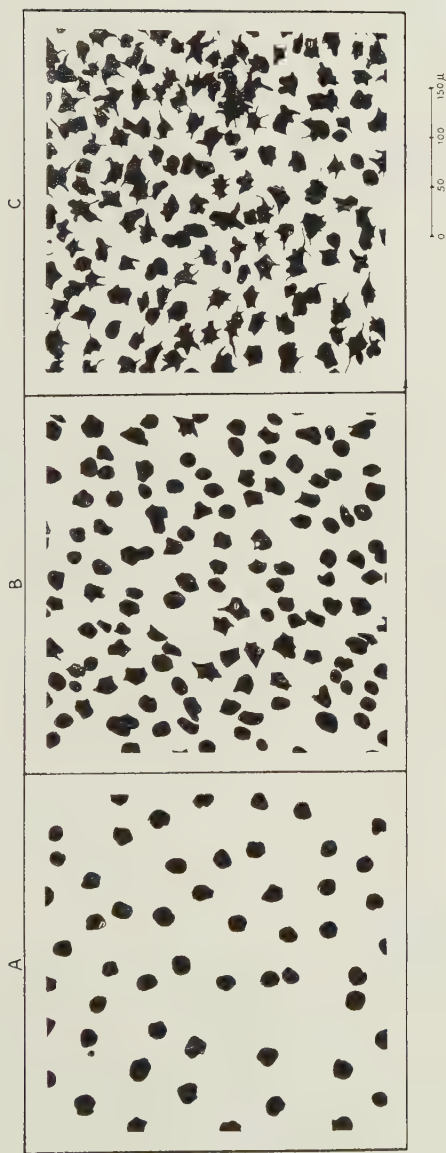


FIG. 21

Variations de la forme et de la densité des mélanocytes suivant leur topographie.
Peau de la cuisse d'un animal clair.

- A — Peau ventrale.
- B. — Peau dorsale au niveau d'une bande claire.
- C. — Peau dorsale au niveau d'une bande sombre.

courent naturellement à la pigmentation. Pendant longtemps on a considéré que ces deux espèces de pigment se trouvaient dans une seule cellule; mais le mythe du « xantholeucophore » a été définitivement écarté par les récentes recherches de SCHMIDT [291] et de MILLOT [340], et les rapports exacts des trois variétés de chromophores dermiques sont actuellement parfaitement connus. Les xanthophores sont les plus superficiels; au-dessous se trouvent les guanophores. Les mélanocytes forment l'assise profonde; ils peuvent envoyer leurs ramifications verticalement jusqu'à la basale épidermique, passer leurs prolongements entre les autres cellules pigmentaires et les recouvrir parfois partiellement, un seul mélanocyte correspondant le plus souvent à plusieurs xanthophores et guanophores.

La mélanine des cellules épithéliales, les mélanocytes épidermiques, les chromatophores dermiques participent inégalement à la pigmentation de la Grenouille. C'est au niveau des « taches » que le pigment est le plus abondant; à ce niveau s'accumule, au-dessous d'une pigmentation épithéliale importante, un réseau de chromatophores extrêmement dense. Partout ailleurs, la pigmentation épithéliale est réduite; elle fait souvent défaut dans la peau ventrale ainsi que dans la membrane interdigitale des pattes postérieures.

L'étude de la répartition des mélanocytes dermiques révèle aussi la polarité dorso-ventrale de la pigmentation. Les mélanocytes sont très denses dans la région médiane du dos, mais leur nombre diminue régulièrement quand on s'en éloigne en allant vers les régions latérales et ventrales. Les mêmes constatations peuvent être faites sur la peau de la cuisse et des jambes: les bandes claires comme les bandes sombres présentent une densité de mélanocytes plus grande dans la région dorsale que dans les régions latéro-ventrales (fig. 21). De plus, il semble que la forme des mélanocytes soit en rapport avec la densité de ces éléments. C'est ce que VILTER [404^{bis}] a déjà vu chez l'*Axolotl*: « le degré d'arborescence de la cellule pigmentaire individuelle est fonction de la densité mélanocytaire locale. C'est donc dans les intertaches que les cellules pigmentaires sont les plus contractées et le degré de cette contraction s'accroît progressivement ».

dans la direction ventrale ». Le problème se pose un peu différemment chez la Grenouille, dont tous les mélanocytes sont capables de se contracter dans des circonstances favorables. Mais ces chromatophores se contractent plus ou moins rapidement suivant leur répartition topographique. Quand un animal pâlit, quelque soit le moyen mis en œuvre pour provoquer la contraction des mélanocytes (fond blanc, adrénaline), les chromatophores ventraux se contractent les premiers, puis progressivement les mélanocytes latéraux et dorsaux, les mélanocytes des taches se contractant en dernier lieux, souvent incomplètement et très longtemps après les autres. Lorsqu'on examine un fragment de peau, avant que la réaction ne soit complète, on note des différences dans le degré d'arborescence qui paraissent alors en relation avec la situation topographique des éléments. En fait, ce n'est pas la forme des mélanocytes qui est en rapport avec leur topographie, mais leur excitabilité, grande pour les éléments ventraux, plus faible pour les éléments dorsaux, surtout au niveau des taches. L'expansion des divers mélanocytes suit d'ailleurs l'ordre inverse à celui de la contraction. Ces notions indispensables pour l'étude de la pigmentocinèse ne semblent pas avoir toujours retenu suffisamment l'attention des observateurs.

CHAPITRE II

CONDITIONS GÉNÉRALES DE LA MÉLANOCINÈSE

Avant d'examiner de plus près les différents facteurs capables de provoquer la mélanocinèse, il faut d'abord nous familiariser avec certaines conditions biologiques pouvant la stimuler ou l'inhiber.

Suivant l'espèce de Grenouille considérée, suivant l'âge et le sexe des animaux, suivant la saison à laquelle on expérimente, les facteurs de la pigmentocinèse pourront s'exercer sur des mélanocytes plus ou moins irritables; l'amplitude des variations des colorations pourra être plus ou moins grande, ainsi que la vitesse des réactions.

Pour mes expériences et mes observations, je n'ai utilisé que deux espèces de Batraciens, *Rana esculenta* et *Rana temporaria*. La première convient peut être le mieux pour cette étude, car la gamme des teintes de sa peau peut aller du jaune très clair au noir intense; en général la Grenouille verte réagit facilement, mais il peut arriver — et cela tous les observateurs l'ont noté — que certains animaux quelles que soient les conditions de milieu, gardent leur teinte initiale pendant un temps assez long, puis brusquement, sans cause discernable, ils prennent la teinte nouvelle, commune à tous les autres individus. On admet même, pour cette raison, l'existence de « races » immuables (MINKIEWICZ). Il faut aussi savoir, qu'un animal isolé, réagit plus nettement qu'un groupe d'animaux; il est donc préférable de s'adresser à une série de Grenouilles isolées pour des observations délicates. Seule la Grenouille adulte convient pour l'expérimentation, les individus jeunes ayant une réaction bien moins rapide. L'âge pourrait également intervenir par « le passé optique » de l'animal (MINKIEWICZ): un animal ayant vécu longtemps

sur un fond blanc ou noir, réagira moins bien qu'un animal neuf, si on le place brusquement dans des conditions tout à fait opposées à celles dans lesquelles il se trouvait précédemment.

Pour certains auteurs, le sexe des animaux jouerait un rôle non négligeable. FUCHS (1914) croit que la Grenouille mâle réagit mieux et plus vite à toutes les excitations, mêmes artificielles; récemment CAHANE [58] a soutenu que la femelle réagissait moins bien que le mâle aux injections d'extraits hypophysaires. Pour ma part, je n'ai jamais eu à tenir compte de ces différences dans les lots de Grenouilles que j'avais à ma disposition.

L'influence de la saison serait également à retenir. C'est un fait bien connu que la Grenouille d'hiver a des réactions physiologiques différentes de la Grenouille d'été. Cette opposition se manifeste également au niveau des mélanocytes.

Leurs réactions seraient plus nettes en été qu'en hiver. Mais on peut se demander si la réaction n'est pas tout simplement moins facile à lire en hiver par suite d'une mélanogenèse diminuée chez des animaux à jeun (FUCHS [148])?

D'autres (NAGEL [295]) ont décrit une modification saisonnière du tonus neuro-végétatif. En été, le système nerveux végétatif de la Grenouille est sympathico-ergotrope, en hiver, vago-trophotrope. A ces différents tonus correspondent, théoriquement, en été un animal clair, tonique, à pupille mydriatique, en hiver un animal sombre, asthénique, à pupille en myosis. Pour répondre d'avance à certaines objections, NAGEL ajoute que la température est capable de changer rapidement l'orientation du tonus et sous l'influence de certaines excitations périphériques les critères du tonus neuro-végétatif peuvent se dissocier. Les modalités extrêmes ne peuvent s'observer correctement que dans des conditions de milieu bien définies et constantes.

La ponte constitue aussi un événement saisonnier capable de modifier les seuils de la pigmentocinèse. Les modifications, ne portent pas seulement comme on à l'habitude de le croire, sur la pigmentogenèse, due à l'augmentation de l'intensité des échanges. Au printemps 1937, j'ai eu l'occasion de suivre cinq couples de *Rana temporaria* au cours de leur accouplement.

Au début de l'accouplement les deux sexes se distinguent nettement par la teinte de leur tégument; les mâles tous très sombres, embrassent des femelles claires. Ce contraste subsiste pendant plusieurs jours, jusqu'à la ponte. Puis brusquement, dès que celle-ci commence ou au cours de celle-ci, les femelles noircissent intensément et restent noires pendant plusieurs jours, sans que les conditions extérieures aient changé. En même temps, j'ai pu noter chez ces femelles des modifications histologiques de l'hypophyse.

*
**

Un certain nombre de facteurs physiques peuvent, eux aussi, intervenir dans la pigmentocinèse. Leur action est en général secondaire, mais il est bon d'éviter qu'elle n'interfère, au cours des observations, avec celle des facteurs physiologiques. Nous rappellerons très succinctement l'action de la température, de l'humidité, de la lumière dans leurs effets directs sur la mélanocinèse.

I. — TEMPÉRATURE

Depuis longtemps on a signalé que dans la nature les animaux étaient plus noirs en hiver qu'en été (v. WITTICH [416], LEYDIG [271], WERNER [414]) et j'ai rappelé plus haut comment NAGEL (1935) avait posé d'une façon moderne le problème. De plus, les animaux sont d'autant plus clairs en été que la journée est plus chaude. LEYDIG a d'ailleurs montré expérimentalement que sous l'influence d'une élévation de température, les animaux devenaient plus clairs; OKADA [299] a fait récemment une remarque analogue et CARNOT [61] a noté que la pigmentocinèse provoquée par certains poisons était plus rapide en été qu'en hiver.

II. — HUMIDITÉ

L'humidité exerce également une action directe sur le mélanocyte. La sécheresse de la peau provoque la contraction, l'humidité, la dilatation. Aussi pour rendre les animaux plus sensibles à des facteurs mélanophorodilatateurs il convient de les placer dans des bocaux, où une couche d'eau assure l'humidité des téguments.

III. — LUMIÈRE

L'action directe de la lumière est très difficile à préciser dans la nature, car son intervention s'accompagne fréquemment d'un effet thermique. La lumière joue de diverses façons sur la pigmentocinèse; nous n'examinerons ici que son action directe. On doit les premières données sur cette question à v. WITTICH [416]. Depuis, de nombreux chercheurs l'ont reprise. Les observations anciennes, ignorant tout des facteurs endocriniens, négligeant pour la plupart l'action indirecte de la lumière, ont actuellement une valeur bien réduite. Cependant, une curieuse expérience de STEINACH [363], que je n'ai jamais réussi à reproduire, semble montrer une influence directe de la lumière sur le mélanocyte. Cet expérimentateur fixe sur le dos d'une Grenouille (*Rana esculenta*) un carré de papier noir. Il expose alors l'animal à la lumière; celui-ci pâlit, mais le petit carré de peau couvert de papier resterait noir.

Certains auteurs modernes (MINKIEWICZ) distinguent l'action « photique » de la lumière de son action « optique ». En couvrant les yeux d'une Grenouille par des capuchons, MINKIEWICZ, cherche à éliminer le facteur optique. Il obtient dans ces conditions un « brunissement » de l'animal même lorsque celui-ci repose sur un fond blanc. Ce « brunissement » ne s'accroît pas sur un fond noir et ne se produit pas lorsqu'on fait l'expérience à l'obscurité; MINKIEWICZ explique ce résultat par une action photodermique de la lumière, qui provoque une expansion légère.

Nous examinerons plus loin la valeur de cette interprétation qui néglige délibérément un certain nombre de faits. Nous laisserons de côté également les expériences faites par divers auteurs avec des lumières colorées. Toutes seraient à reprendre en tenant compte de nos connaissances actuelles sur la physiologie du mélanocyte.

CHAPITRE III

INFLUENCE DU SYSTÈME NERVEUX SUR LA MÉLANOCINÈSE

On admet généralement aujourd'hui que le mélanocyte possède d'une part une régulation nerveuse, d'autre part une régulation humorale.

Dans ce chapitre, nous allons examiner la valeur des divers arguments que l'on a donnés en faveur du rôle du système nerveux dans la mélanocinèse.

Un grand nombre des travaux qui se rapportent à cette question sont déjà anciens. Parmi eux, aucun ne prouve de façon absolument décisive, l'intervention du système nerveux; mais une théorie purement humorale se heurte également, comme je le montrerai, à diverses difficultés.

*
* *

Les terminaisons nerveuses au niveau du mélanocyte dermique de la Grenouille ont déjà été décrites par SZCZENY [378] et SOLLAUD [355] et plus récemment par HULANICKA [200], PEROTTI [313], COLLIN [75].

Aucune des figures publiées, aucune description n'est absolument convaincante. FUCHS dans sa monographie sur les chromatophores des Batraciens souligne déjà, que si l'expérimentation semble montrer l'intervention indiscutable du système nerveux, les données morphologiques à ce sujet, sont au moins douteuses. Cette lacune est importante (1). En

(1) Je ne comprends pas l'affirmation suivante de BACQ ([16], p. 8): « Il est sans intérêt pour le physiologiste de savoir si oui ou non une fibre autonome se « termine » dans les cellules glandulaires, musculaires lisses ou striées; ce qu'il observe, c'est l'action de la substance intermédiaire sur les cellules ». Il serait

effet ces dernières années s'est affirmée une théorie humorale de la transmission de l'excitation nerveuse. Cette théorie a pour elle, entre autres, de permettre d'envisager une liaison moins immédiate entre la terminaison nerveuse et l'organe excité que ne l'autorisait la notion habituelle d'organe innervé. On n'a pas hésité alors de la proposer pour le mélanocyte pour lequel la réalité du contact avec des terminaisons nerveuses est si discutée et qui pourtant subirait des influences nerveuses. (PARKER [305], puis VILTER [403]).

Dès 1921 déjà, MURISIER [294] avait pressenti une telle explication. Il ne serait pas nécessaire d'imaginer un contact immédiat entre le nerf et le chromatocyte pour expliquer l'action du premier sur le second. Bien que les figures classiques d'innervation fassent défaut, on a toujours décrit dans *le voisinage* du chromatocyte des plexus nerveux. Ces plexus créent au moment de l'excitation « une ambiance particulière, susceptible de faire varier la tension superficielle et la perméabilité du hyaloplasma cortical de la cellule pigmentaire ».

VILTER [400] a montré que les mélanocytes de l'Axolotl émigrés du derme dans l'épiderme continuent à se contracter sous l'influence des mêmes facteurs qu'auparavant; cela suppose donc, — si le système nerveux intervient réellement dans la contraction, — une action à distance des terminaisons nerveuses, c'est-à-dire un mécanisme neuro-humoral. Cette explication, si elle se vérifiait, pourrait s'appliquer aussi au phénomène de la dissociation dermo-épidermique des mélanocytes que j'ai décrit plus haut (voir p. 81 et fig. 18): le mélanocyte épidermique plus éloigné des terminaisons serait atteint plus tardivement par la substance qui en diffuse et se contracterait par conséquent après les mélanocytes dermiques.

*
* * *

Bien que de nombreuses contradictions apparaissent lorsqu'on confronte les résultats des divers observateurs, l'exis-

tout à fait satisfaisant au contraire, que la morphologie elle-même, soulignât la nécessité d'un intermédiaire chimique, en nous montrant, par exemple, dans certains cas, qu'une fibre nerveuse, se terminant sans conteste possible à *distance* d'une cellule, est cependant capable de l'exciter.

tence de nerfs pigmento-moteurs. est avant tout une notion d'ordre expérimental.

I. — INFLUENCE DU SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE

L'excitation faradique des nerfs périphériques détermine un éclaircissement de la région intéressée; lorsque l'excitation cesse, les mélanocytes reprennent peu à peu leur état d'expansion et la teinte primitive reparaît. Pour observer facilement ce résultat, il est naturellement nécessaire, comme y insiste BIEDERMANN, de faire l'expérience sur un animal à mélanocytes étalées. Il est tout à fait vraisemblable, que les résultats négatifs de HOYER, d'ERMANN, de MARCHESINI, qui s'opposent aux essais positifs de V. WITTICH et de VULPIAN, soient imputables à ce manque de précautions élémentaires. Pour GOLTZ d'ailleurs l'action mélanoconstrictive serait surtout secondaire à la vaso-constriction provoquée par l'excitation faradique. Le même auteur, soutient que tous les mélanophores, en particulier ceux de la membrane interdigitale ne réagissent pas à l'excitant électrique. Son erreur a été expliquée par FUCHS [147] et par LIEBEN [272] qui ont montré que la réaction des mélanocytes n'avait pas partout la même rapidité et qu'elle était particulièrement lente dans la membrane interdigitale. J'ai déjà insisté plus haut sur l'inégalité de l'excitabilité des mélanocytes qui est bien plus grande encore que ne l'ont supposé ces auteurs.

La différence qui existe entre l'excitabilité du mélanocyte dermique et celle du mélanocyte épidermique est bien plus importante encore. Les valeurs de l'excitabilité directe des cellules pigmentaires de la Grenouille obtenues par L. et M. LAPICQUE [245] ne peuvent indiquer qu'un ordre de grandeur, et ne doivent représenter la valeur réelle de l'excitabilité que pour certaines catégories de mélanocytes.

La section des nerfs périphériques, tout comme leur excitation, a été souvent faite aussi sans que l'on ait précisé avec soin l'état antérieur des mélanophores, les conditions de température, d'humidité, d'éclairement, etc...

La section du sciatique, faite dans de bonnes conditions a donné à LISTER, VULPIAN, BIMMERMANN, STEINACH,

LIEBEN une expansion des mélanocytes. Mais, fait non moins certain, la paralysie du mélanocyte n'est pas complète; il change encore suivant l'éclairement: « das gelähmte Bein hellt sich im Licht auf und wird in der Dunkelheit wieder dunkel » (BIMMERMANN [34]).

L'expansion n'est pas non plus durable; quelques jours à peine après l'opération, la patte opérée a repris l'aspect de la patte témoin. Il est donc clair que la section du sciatique n'a pas atteint toutes les fibres pigmentomotrices, à moins qu'avec LISTER on ne suppose dans la peau l'existence d'un système de ganglions dispersés. « ein zerstreuter Ganglienapparat ». Cette dernière hypothèse est très intéressante si l'on admet la nature sympathique des fibres pigmento-motrices (LANGLEY). On peut alors la rapprocher d'une expérience récente de HERMANN et de GUIRAN [172] sur le tonus sympathique vasculaire chez la Grenouille.

Ces auteurs observent, après destruction de la moelle, une vasodilatation dans la membrane interdigitale qui disparaît après 24 heures. La section du sciatique, provoque une nouvelle vasodilatation qui disparaît dans le même laps de temps et les auteurs concluent: « La dilatation consécutive à la section du sciatique nous semble attribuable à la suppression d'un tonus constrictor régi par les ganglions de la chaîne latérale. Quant au dernier retour des artérioles à leur calibre physiologique, il nous est actuellement impossible de décider s'il relève de l'entrée en jeu d'appareils nerveux intramuraux ou seulement d'une tonicité propre des fibres musculaires de la paroi des vaisseaux ». Le parallélisme des deux séries d'observations est frappant; mais si l'hésitation entre deux interprétations est permise dans le cas du tonus vasculaire, l'étude expérimentale de la pigmentocinèse impose l'idée d'une voie nerveuse différente de celle du sciatique. Cette voie, les expériences de BIEDERMANN et de CARNOT nous la suggèrent en même temps qu'elles en marquent la nature sympathique. Ces auteurs montrent que les chromatophores d'une patte postérieure de Grenouille, réunie au corps uniquement par les vaisseaux, réagissent d'une façon normale. Mais si l'on détruit par la chaleur les filets nerveux qui passent dans les parois des vaisseaux tout en respectant la

circulation, on constate dans la patte, cette fois complètement énermée, une expansion des mélanocytes. Cette expansion demeure quand le reste du corps s'éclaircit. Les rapports étroits des vaisseaux et des mélanocytes dermiques, sur lesquels j'ai attiré l'attention au début de ce chapitre prennent ainsi une véritable signification physiologique.

Ultérieurement CARNOT a même admis l'existence de fibres mélanoconstrictives et d'autres mélanodilatatrices. Cette conception d'une double innervation a aussi trouvé un partisan en KAHN [228], après qu'il eût constaté l'action antagoniste de la pilocarpine et de l'adrénaline. Elle est également acceptée, très probablement à tort, pour le mélanocyte des Poissons, et tout dernièrement même pour le mélanocyte des Batraciens, par G.-H. PARKER et son école [308].

Bien que les filets nerveux pigmentomoteurs se trouvent dans les parois des vaisseaux, on ne peut pas, semble-t-il, les confondre avec les filets vaso-moteurs. KÖNIGS [242] a en effet établi par des mesures de chronaxie et de temps de sommation qu'il s'agissait de deux éléments distincts. Toutefois ces résultats apparaissent bien discutables depuis que l'on sait que la pigmentocinèse obtenue par l'action prolongée du courant continu, peut être due à un simple effet d'électrolyse. (BEAUVALLLET et VEIL [25]).

Toute cette série d'expériences nous apporte avant tout la présomption que si l'innervation du mélanocyte est réelle, elle ne peut être que de nature sympathique. KARASEK [230] en 1933, en a fourni à nouveau une démonstration. L'extirpation de deux à quatre ganglions sympathiques d'un côté, a pour effet une mélanophorodilatation du côté opéré, qui va jusqu'à la ligne médiane. Cet assombrissement serait — et c'est là au fond toute la difficulté de la question — indépendant de la vasodilatation consécutive des vaisseaux, sans rapport même avec tout autre phénomène circulatoire. KARASEK ne fait d'ailleurs que reprendre des expériences déjà anciennes de VULPIAN. Ce dernier a montré en effet, que la destruction du ganglion cervical supérieur d'un côté, de même que la section des *rami communicantes* correspondants provoque le noircissement de l'animal du côté homologue. DUTARTRE a remarqué qu'une excitation électrique faite au-dessus d'une section transversale de la moelle contracte

encore les mélanocytes des pattes de la Grenouille, aussi longtemps que les *rami communicantes* restent intacts. L'excitation du bout central du sciatique amène également la contraction, fait que SHEN [347] a vérifié il y a peu de temps; mais la section des *rami* supprime dans ce cas aussi tout effet.

Certaines expériences de VILTER [401] plaident indirectement en faveur d'une action locale, inconciliable en apparence avec une action humorale. Cet auteur a utilisé la méthode des greffes. Il a réalisé « l'inversion dorsoventrale d'un greffon autoplastique. Le fragment cutané prélevé, en forme de bande, s'étendait de la ligne médiane dorsale à la moitié inférieure des flancs. Dans le greffon inversé, la partie supérieure (peau du ventre) se détachait en clair sur la peau dorsale *in situ* de teinte foncée, sa partie inférieure étant au contraire beaucoup plus foncée que dans la peau ventrale avoisinante. Dès le troisième jour, nous constatons l'éclaircissement progressif de la partie inférieure du greffon et l'assombrissement de sa partie supérieure. Vers le sixième jour l'inversion des teintes était complète; l'ancienne peau ventrale a pris la couleur foncée de la peau dorsale normale, tandis que l'ancienne peau dorsale en s'éclaircissant s'est assimilée à la peau ventrale. Ces changements sont dûs à l'étalement des anciens mélanophores ventraux qui ont pris la morphologie des mélanophores dorsaux typiques et à la contraction des anciens mélanophores dorsaux ». VILTER élimine comme « peu probable » l'idée « que cette sensibilité induite dérive des propriétés biochimiques fixes des territoires cutanés différents ». Cela admis, il subsiste tout de même une autre objection, d'autant plus importante que l'expérience se prolonge davantage. Il s'agit de l'influence *directe* de la lumière, qui a, comme je l'ai rappelé, une légère action mélanophorodilatatrice. VILTER n'en tient jamais compte, souvent à juste titre d'ailleurs. Mais dans le cas particulier, il est clair, que l'action de la lumière incidente s'exerce plus aisément sur les mélanophores situés dorsalement — qui ont par conséquent tendance à s'étaler, — que sur les mélanophores ventraux. Cette réserve faite, l'expérience de VILTER garde son intérêt; il interprète ce résultat de la même façon

qu'il explique la polarité dorso-ventrale de la répartition des mélanocytes, c'est-à-dire par l'inégalité du tonus sympathique dorsal et ventral, le premier l'emportant sur le second.

Enfin, une dernière série d'arguments, des expériences d'ordre pharmacodynamique, sont également favorables à l'existence d'une innervation sympathique du mélanocyte. On sait que l'adrénaline, type des sympathicomimétiques, contracte ces chromatophores à des concentrations extrêmement faibles. Les sympathicolytiques comme le tartrate d'ergotamine inversent l'action de l'adrénaline sur le mélanocyte de la Grenouille (LESZCZYNSKI [269], BACQ [16]).

On en a conclu, que les terminaisons sympathiques secrétaient de l'adrénaline ou une substance extrêmement voisine (BACQ), et qu'en dernière analyse le sympathique agissait sur la cellule pigmentaire par un mécanisme neuro-humoral.

La question semble plus avancée pour les chromatophores des Poissons; je ne citerai par exemple que les récents travaux de C. VEIL [389]. Elle a montré en effet que l'intoxication *in vitro* par le chlorure de baryum ou la guanidine d'une écaille de *Carassius* a pour effet de provoquer des contractions rythmiques synchrones de tous les mélanocytes de l'écaille. Ce synchronisme est détruit par une section transversale superficielle qui lèse probablement des filets nerveux sympathiques.

Le même auteur paraît avoir démontré que les terminaisons secrètent bien de l'adrénaline ou une substance très voisine. L'excitation électrique agit sur l'écaille ergotaminée, exactement comme l'adrénaline [390] et les antioxydants prolongent l'action de l'excitation électrique comme ils prolongent l'action de l'adrénaline [114]. Enfin, dans le même ordre d'idées, signalons une observation de M. BEAUVALLET [24], montrant que l'atropine empêche à la fois l'action de l'adrénaline et celle du courant électrique.

Je ne connais aucune expérience de ce genre chez les Batraciens: de plus, tout récemment, une observation de SHEN [347] a paru remettre en question l'identité d'action de l'adrénaline et du sympathique chez la Grenouille. En effet, cet auteur a pu dissocier l'action de ces deux facteurs sur le mélanocyte: l'injection d'adrénaline à une Grenouille,

ayant reçu au préalable du F. 933 (piperidino méthyl-3-benzodioxane), provoque une dilatation des cellules pigmentaires, tandis qu'après une préparation identique de l'animal, l'excitation du bout central du sciatique contracte normalement des mélanocytes. Cette dissociation adrénalino-sympathique, souvent observée avec cette substance, — sympatholytique imparfait de synthèse, — n'écarter en aucune manière la possibilité d'une innervation sympathique du mélanocyte de la Grenouille.

II. — INFLUENCE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Depuis longtemps on a cherché à se rendre compte dans quelle mesure l'action nerveuse périphérique sur les chromatophores était sous la dépendance de centres ; on a exploré à ce sujet la moelle et le cerveau.

La moelle pourrait jouer à la fois un rôle comme centre et comme conducteur de l'excitation. Sa suppression provoque chez *Hyla* un assombrissement (HARLESS, BIMMERMANN, BIEDERMANN). LEYDIG a vu après cette opération une contraction des mélanocytes succéder à une dilatation passagère.

Dans mes expériences la destruction de la moelle chez *Rana* ne m'a pas semblé influencer considérablement la pigmentocinèse, bien que l'intervention ait été suivie d'une quadriplégie.

L'excitation faradique a donné à BIMMERMANN et à DUTARTRE un pâlissement de l'animal. Récemment SHEN a vérifié ce résultat.

La section de la moelle a été pratiquée par de nombreux expérimentateurs ; les résultats en sont variables suivant la hauteur à laquelle on la pratique, fait que VILTER constate également chez l'*Axolotl*.

En résumé, seule l'excitation faradique donne un résultat net : la contraction des mélanocytes. Cette excitation doit donc toucher directement ou indirectement les « voies coloratrices », à moins qu'elle ne modifie profondément les conditions circulatoires de la région intéressée.

On a été amené naturellement à chercher un centre tonique mélanophoroconstricteur dans le cerveau. Dans d'anciennes observations, analysées par FUCHS, on rapporte que la déca-

pitiation est suivie d'une expansion des mélanophores. Mais cette intervention supprime bien plus qu'un centre tonique hypothétique, puisqu'elle enlève en même temps la glande hypophysaire, dont nous connaissons aujourd'hui l'influence sur les cellules pigmentaires. La décapitation, souvent suivie d'une survie de plusieurs jours, m'a toujours montré un animal à mélanocytes contractés.

La plupart des auteurs ont localisé dans le cerveau intermédiaire les « centres de coloration ». STEINER [363^{bis}] ainsi que SOLLAUD [355] ont observé qu'une section ou une excitation entre les couches et les lobes optiques déterminent un assombrissement de tout le corps de l'animal subsistant jusqu'à sa mort. Mais en lisant le texte de STEINER nous comprenons aujourd'hui très bien l'expérience qu'il a réalisée involontairement. Il a vu apparaître un noircissement persistant après une section, qui séparait les couches optiques des lobes optiques, section faite jusqu'au plancher de la cavité crânienne par laquelle le nerf optique lui-même est intéressé (« nach... durchführen des Schnittes bis auf den Boden der Schädelhöhle, wobei der Nervus opticus mit durchschnitten wird »). Il n'est pas douteux que dans son expérience STEINER ait sectionné l'infundibulum. Or, cette section comme je l'ai montré [372] entraîne une excitation passagère traumatique de l'hypophyse ayant pour conséquence un étalement des mélanocytes, et elle est suivie par une expansion durable des cellules pigmentaires que l'on peut rapporter à la suppression du réflexe « opto-pituitaire ».

CHAPITRE IV

INFLUENCE DU SYSTÈME CIRCULATOIRE SUR LA MÉLANOCINÈSE

Il est souvent difficile, comme nous venons de le voir, d'apprécier l'importance de l'intervention du système nerveux sur les mélanocytes, car dans la majorité des cas, il est pratiquement impossible, de dissocier l'action du facteur nerveux de celle du facteur vasculaire.

Ce dernier est très important. Des expériences déjà anciennes de LISTER nous apprennent que l'intégrité du système circulatoire est une condition absolument indispensable à la mélanocinèse, et tous ceux qui, après lui, en ont abordé l'étude ont pu se convaincre de l'exactitude de cette affirmation. L'interprétation des anciens auteurs sur l'action du facteur vasculaire, doit cependant être complétée. Pour les anciens, en effet, le sang est avant tout un transporteur d'oxygène: mais expliquer l'influence de la circulation par le seul apport d'oxygène est insuffisant. Sans nier l'importance de l'oxygénation dans le phénomène, — tout récemment encore BÖTTGER [48] a fait remarquer qu'en l'absence d'oxygène, certaines cellules pigmentaires ne réagissaient pas *in vitro*, — il faut tout de même souligner que le sang peut apporter au mélanocyte quelque chose de plus: une hormone mélanophorodilatatrice d'origine hypophysaire; et peut-être, une hormone antagoniste d'origine surrénalienne.

I. — HYPOPHYSE ET MÉLANOCYTE

Les recherches qui ont démontré l'intervention d'une hormone hypophysaire dans la mélanocinèse, sont toutes postérieures à 1916. L'existence de cette hormone est unanime-

ment admise aujourd'hui; quelques points, concernant son origine histologique et sa nature font encore objet de discussion. Nous allons rapidement passer en revue les étapes essentielles de cette découverte.

1° Résultats de l'hypophysectomie

L'action de l'hypophyse sur les mélanocytes a tout d'abord été signalée chez les Têtards de Grenouille. L'ablation de l'ébauche buccale est une opération facile chez ces larves et un simple grattage à la partie toute antérieure du stomodeum suffit. L'opération a été faite pour la première fois en 1914 par ADLER [4], mais celui-ci ne semble pas s'être préoccupé des effets de son intervention sur les cellules pigmentaires. Ce furent SMITH [350] d'une part, et ALLEN [5] d'autre part, qui les premiers attirèrent l'attention sur la réaction des cellules pigmentaires des Têtards consécutive à la suppression de l'ébauche buccale de l'hypophyse. Peu après, presque en même temps, ATWELL [11], puis SWINGLE [377] confirmaient ces résultats. Lorsqu'on enlève, en effet, l'hypophyse buccale chez des Têtards de 4 mm. à 8 mm. de longueur, on voit se produire toute une série de troubles, portant sur la croissance, la métamorphose, le développement des autres glandes endocrines, et surtout on observe, à peine quelques heures après l'intervention, un net pâlissement des téguments. Cette pâleur est due à la contraction des mélanocytes et aussi, pour une part, à l'expansion des xanthophores. En 1922 HOGBEN et WINTON [188] ont montré que l'hypophysectomie totale provoque également sur la Grenouille adulte la contraction permanente des mélanocytes. Peu après HOUSSEY et UNGAR [198] aboutissent à la même conclusion et notent, de plus, l'expansion des guanophores et une dislocation des lipophores. Depuis ces premières recherches de nombreux auteurs ont confirmé ces résultats, tant sur la Grenouille (HASAMA [169], ZIESKE [419], ANACHKIN [7], G.-H. PARKER [308] et d'autres), que sur d'autres Batraciens (WITSCHI [415], VUNDER [409], VILTER [403] VORONCOVA [407]). Cette contraction des mélanocytes après hypophysectomie a aussi été vue sur des Poissons LUNDSTRÖM et BARD [277], C. VEIL et MAY [392]).

2° Résultats des implantations d'hypophyse

Les mêmes auteurs qui ont pratiqué l'ablation de l'hypophyse, ont essayé de combattre les symptômes d'insuffisance hypophysaire expérimentale, par l'implantation sous-cutanée de cette glande. Cette opération réalisée indifféremment, avec une hypophyse de Grenouille, ou un fragment d'hypophyse de Bœuf provoque, d'une façon constante, l'expansion des mélanocytes des Têtards ou des Grenouilles hypophyséoprives. L'effet persiste plusieurs jours, parfois des semaines et en même temps, tous les autres symptômes d'insuffisance hypophysaire régressent. Cette intervention trouble comme on le voit, considérablement la mélanocinèse. Celle-ci est également troublée lorsqu'on pratique la même intervention sur un animal normal.

Une Grenouille hypophysectomisée ou normale chez laquelle on implante une hypophyse, noircit. Elle ne réagit plus aux variations de l'éclairement pendant toute la durée de survie de l'implant. L'hypophyse implantée n'est pas, comme l'hypophyse *in situ*, soumise à une régulation nerveuse.

3° Résultats de l'injection d'extraits hypophysaires

De même que l'implantation, l'injection d'extraits hypophysaires aboutit à une expansion des mélanocytes. Mais celle-ci est passagère; elle dure, suivant la concentration et la quantité du produit injecté, de une à vingt-quatre heures, rarement plus. Lorsque l'effet est dissipé, on peut réinjecter l'animal; mais on constate alors, en général, que le seuil de la réaction s'est élevée; pour avoir le même résultat, il faut injecter une quantité d'extrait plus grande.

Pendant toute la durée de la réaction, l'animal est absolument incapable de réagir aux variations d'éclairement. Il faut d'ailleurs avoir soin de le placer sur un fond blanc, pour montrer que l'injection seule — et non un fond sombre — est responsable de l'expansion des mélanocytes. L'injection a la même efficacité quelle que soit la voie d'introduction choisie, sacs lymphatiques, voie intrapéritonéale, intraveineuse ou intramusculaire. Tous les mélanocytes de la

Grenouille réagissent, mais les mélanocytes profonds ne s'étalent que tardivement (SEARS M. [344]); pour CHAIKOVITSCH [63] les mélanocytes des poumons ne réagiraient pas du tout. Nous retrouvons donc ici l'excitabilité inégale des divers mélanocytes sur laquelle nous avons déjà insisté. L'activité des extraits hypophysaires du commerce est variable; les plus actifs sont les extraits post-hypophysaires. Il ne faut attacher à ce fait aucune signification physiologique, il relève uniquement du mode de préparation du produit. En effet, divers renseignements concordants, montrent qu'à l'abattoir, la séparation du lobe antérieur du lobe postérieur de l'hypophyse de Bœuf est faite d'une façon tout à fait grossière par arrachement; la *pars intermedia* reste souvent attachée au lobe nerveux et l'on fabrique, en réalité, presque toujours, des extraits neuro-intermédiaires. Le lobe intermédiaire est, comme on le verra plus loin, particulièrement riche en substance mélanophorodilatatrice; c'est lui surtout qui confère aux extraits posthypophysaires du commerce leur activité sur les cellules pigmentaires. De très faibles quantités de ces extraits provoquent encore une réaction durable. Suivant les individus, on peut l'obtenir avec une dose correspondant à 1×10^{-5} à 1×10^{-6} gr. de glande fraîche. L'action de l'extrait hypophysaire sur le mélanocyte est directe: on la constate sur des fragments de peau *in vitro* (HOUSSAY et UNGAR [198], TREUTER [384], LOEWE et ILLISON [275], TRENDLENBURG [382], JORES [204], etc.). L'addition de différents excitants et paralysants du sympathique ne modifierait d'ailleurs ni l'intensité, ni la durée du noircissement, du moins dans les conditions où ces expériences furent faites. On retiendra aussi, en faveur de l'action humorale de l'hypophyse, l'expérience suivante: l'injection d'extrait hypophysaire ou l'implantation d'un fragment d'hypophyse ne produisent pas l'expansion des mélanocytes dans une patte intacte, mais ligaturée: la réaction reste au contraire normale après section du sciatique et des derniers *rami communicantes*, aussi longtemps que la circulation demeure intacte. D'ailleurs VILTER a établi l'action directe de l'extrait hypophysaire sur le mélanocyte de l'Axolotl en culture *in vitro*. Enfin, le principe actif a pu être mis en évidence dans

le sang (KROGH [256], DIETEL [102], JORES [206], STUTINSKY [369], ASTWOOD et GESCHICKTER [9]).

KROGH a même montré que le sang pris au niveau de la veine jugulaire est beaucoup plus riche en substance mélanophorodilatatrice, que le sang prélevé dans la veine saphène.

L'existence d'une « hormone » hypophysaire présidant à l'expansion des mélanocytes de la Grenouille est donc tout à fait vraisemblable.

ORIGINE DE L'HORMONE MÉLANOPHORODILATATRICE

Si l'individualité de l'hormone mélanophorodilatatrice est admise par tous les physiologistes, l'accord sur son origine précise est loin d'être réalisé. Quelle est, en effet, la partie de la glande pituitaire qui sécrète l'hormone?

Pour répondre à cette question nous envisagerons plusieurs cas, l'un facile, celui des Vertébrés où la *pars intermedia* est histologiquement bien individualisée, l'autre plus délicat, celui de beaucoup d'Oiseaux, de certains Mammifères et aussi celui de l'Homme, où le lobe intermédiaire n'existe plus pour ainsi dire, chez l'adulte, qu'à l'état de vestige.

1° Les premiers expérimentateurs (HOUSSAY [196], avaient déjà noté que, chez *Bufo vulgaris* ou *Leptodactylus ocelatus* l'ablation du lobe principal seul ne produit aucun effet sur les cellules pigmentaires. Ils avaient cependant remarqué, quoique rarement, un noircissement passager. L'inefficacité de l'ablation du lobe distal a aussi été constaté par HASAMA [169] et ZIESKE [419]. Cependant, HOGBEN et SLOME [183], sur une espèce particulière de Batraciens, *Xenopus laevis*, ainsi que ANACHKIN [7] sur le Crapaud ont décrit non seulement un noircissement passager, mais encore une expansion prolongée des mélanocytes après l'ablation du lobe principal. J'ai souvent constaté ce même phénomène chez la Grenouille et l'explication m'en semble assez aisée. Je ne crois pas qu'il soit nécessaire, comme le fait HOGBEN, d'admettre l'existence d'une substance mélanophoroconstrictive dans le lobe principal ou dans les lobes latéraux. En ce qui concerne précisément le cas de *Xenopus*, RIMER [323] l'explique par la structure anatomique très particulière de

l'hypophyse de cette espèce, structure sur laquelle HOBGEN et SLOME ont d'ailleurs eux-mêmes insisté. Dans le cas de la Grenouille, il faut, je crois, faire appel à une explication semblable. Comme je l'ai montré dans la première partie de ce travail, les rapports du lobe distal et du lobe intermédiaire sont très étroits. Il s'ensuit, que l'ablation du lobe distal, surtout si elle est faite par aspiration à la pipette, lèse facilement le lobe intermédiaire. Cette blessure, qui constitue pour ce lobe une excitation mécanique, provoque le noircissement de l'animal, comme le ferait d'ailleurs une piqûre de la *pars intermedia*, le lobe principal restant en place et indemne (HASAMA [169], VUNDER [409]). Cette insuffisance technique mise à part, la suppression du lobe distal ne trouble pas la mélanocinèse. Seule, l'ablation du lobe intermédiaire provoque la contraction des mélanocytes, se traduisant par un pâlissement persistant de la Grenouille. Le fait a été vérifié par tous les auteurs. Ce résultat expérimental a reçu une intéressante confirmation anatomo-pathologique. BAYER [22] ayant remarqué dans un lot de Grenouilles, la pâleur singulière de l'une d'entre elles, a examiné son hypophyse. Il a trouvé le lobe intermédiaire complètement détruit par un Trématode. De nombreuses expériences, l'implantation de divers fragments d'hypophyse (ALLEN [6], ATWELL [11], HOUSSAY [198]), la comparaison de l'activité d'extraits des différentes parties de l'hypophyse (HOUSSAY [198], VAN DYKE [116], ZONDEK et KROHN [423], COLLIN et DROUET [84], FISHER [131]), ont montré que le lobe intermédiaire contenait, et de très loin, la plus grande partie de la substance mélanophorodilatatrice. C'est ainsi que HOUSSAY et UNGAR [198] ont établi que le seuil de la réaction des mélanocytes de la Grenouille est de 5×10^{-2} gr. pour le lobe antérieur de 1×10^{-5} gr. pour le lobe nerveux et de 4 à 5×10^{-6} gr. pour le lobe intermédiaire de l'hypophyse de Bœuf. Sur le même matériel, ZONDEK et KROHN [423] ont constaté des différences d'activités analogues, en se servant du test des érythrophores du Vairon. Pour eux, le lobe intermédiaire contient environ cinq fois plus de substance active que le lobe nerveux et près de trente fois plus que le lobe antérieur. GEILING et LEWIS [152] con-

firmement ces résultats par une méthode toute différente et sur un autre matériel. Ces auteurs ont mesuré l'activité mélanophorodilatatrice d'extraits de culture de tissu hypophysaire de Rat et de Souris. Les cultures sont examinées au bout de 50 jours après avoir été repiquées tous les 3 ou 6 jours. Les conclusions de GEILING et LEWIS sont nettes: seules les extraits des cultures, contenant du lobe intermédiaire, ont une action mélanophoroexpansive; chez le Rat et la Souris les extraits de cultures du lobe antérieur et du lobe nerveux sont absolument inactives. Enfin, dans mes expériences (1), sur le réflexe opto-pituitaire chez la Grenouille [374], l'examen histologique montre les modifications les plus évidentes dans le lobe intermédiaire. Il semble donc bien, que l'hormone mélanophorotrope a pour origine le lobe intermédiaire, ce qui justifierait la désignation d'« intermédine » que ZONDEK et KROHN [421] ont proposé pour cette hormone.

2° Quelle est alors l'origine de la substance active que l'on peut extraire du lobe nerveux et du lobe antérieur?

Dans le cas du lobe nerveux, le sens du courant sanguin et la colloïde neurocrine pourraient suffire à la rigueur, à expliquer la présence d'intermédine; mais aucun de ces deux facteurs ne peut être invoqué dans le cas du lobe antérieur. ZONDEK et KROHN ont supposé que l'intermédine « diffusait » à partir de la *pars intermedia* dans les autres parties de la glande pituitaire. Cette hypothèse est difficilement acceptable; pourquoi cette « diffusion » dans tous les sens, serait-elle une propriété réservée uniquement à l'intermédine et ne se produirait-elle pas pour d'autres substances? Cette « diffusion » devrait d'ailleurs se faire de façon inégale étant donnée la richesse très différente du lobe antérieur et du lobe nerveux en substance mélanophorotrope. Une autre explication a été proposée: l'intermédine pourrait être produite aussi dans le lobe antérieur. C'est ce qu'admettent certains histologistes, comme COLLIN et FLORENTIN [86]. Ils font remarquer que la *pars intermedia* et le lobe antérieur ont un élément histologique commun: la cellule chromophobe. La *pars intermedia*, composée exclusivement de cellules chromophobes, contiendrait aussi le plus d'hormone. Cette intéressante suggestion ne semble pas pouvoir être généralisée et ne peut

s'appliquer qu'à l'hypophyse des Mammifères et de l'Homme. Dans le cas de la Grenouille cette explication n'est pas valable: les cellules de son lobe intermédiaire se distinguent nettement de toutes les autres cellules de la glande pituitaire. De plus, le lobe intermédiaire de la Grenouille ne justifie que très rarement l'appellation de chromophobe, ses cellules étant le plus souvent du type basophile. Chez l'Homme, au contraire, où le lobe intermédiaire est représenté par une ou deux assises de cellules des chromophobes, bordant la fente hypophysaire, l'explication de COLLIN et de FLORENTIN garde toute sa valeur. Et, après avoir été souvent contestée par de nombreux auteurs, l'existence de l'interméline dans le lobe antérieur, a été définitivement démontrée par des recherches récentes. W. BERBLINGER publie dans le *Handbuch der inneren Sekretion* B. I., p. 948, les recherches que ROTH [328] a poursuivi dans son Institut «... après implantation de tissu du lobe antérieur de l'Homme, sous la peau du dos d'une Grenouille, on obtient rapidement le noircissement de l'animal. Les fragments implantés ont été ensuite de nouveau enlevés et soumis à un examen microscopique précis pour vérifier leur nature exclusivement antihypophysaire. Les expériences faites sur le lobe postérieur et avec le tissu de la zone limitante (c'est-à-dire de ce qu'on appelle le lobe moyen ou intermédiaire), n'ont pas donné de résultats sensiblement différents: il faut donc admettre ou bien que la substance mélanophorodilatatrice passe, après la mort, du lobe moyen dans le lobe antérieur, ou bien que les cellules épithéliales du lobe antérieur sont capables de former elles-mêmes cette substance. Du fait que les hypophyses ont été enlevées et implantées immédiatement après la mort, il y a à peine lieu de s'arrêter à l'hypothèse d'une diffusion de la substance mélanophoro-dilatatrice ». Plus récemment JORES et GLOGNER [222], ont montré que le lobe antérieur de l'Homme contient huit fois plus de substance mélanophorotrope que le lobe neuro-intermédiaire. Ils n'admettent pas toute fois l'hypothèse de COLLIN et FLORENTIN, qui fait de la cellule chromophobe la cellule productrice d'interméline. Ils ont eu l'occasion d'examiner l'activité d'extraits provenant de tumeurs hypophysaires à cellules chromophobes. Ces

extraits sont inactifs, tandis que l'adénome à cellules basophiles [maladie de Cushing (1)], contient une grande quantité d'hormone. Ce serait donc ici comme chez la Grenouille, une cellule de type basophile qui produirait l'hormone chez l'animal adulte. Au cours du développement embryonnaire, il peut en être autrement. On sait que l'interméline est décelable dès les premiers stades de l'histogenèse de l'hypophyse; SNYDER [354] l'a constaté pour l'embryon de Porc. Il n'existe pas encore de cellules différenciés et les cellules hypophysaires embryonnaires fabriquent l'hormone. Ceci explique, que l'ablation de l'ébauche hypophysaire du Têtard de 8 mm., uniquement formée de cellules chromophobes, provoque le pâlissement, et que COLLIN et FLORENTIN aient pu, dès ce stade, en extraire la substance active.

Le problème de l'origine histologique de l'interméline n'est donc pas résolu avec certitude. On peut cependant considérer, que normalement, la *pars intermedia* en produit la majeure partie chez les espèces, où cette portion est nettement individualisée. Chez les autres, le lieu de production est le lobe antérieur, et vraisemblablement, dans les deux cas, l'interméline est sécrétée par la cellule hypophysaire au stade basophile.

Quoi qu'il en soit, il faut insister sur ce fait, que l'interméline, comme toutes les autres hormones hypophysaires, ne peut avoir qu'une origine « glandulaire ». Et ce serait perpétuer une erreur grave que de continuer à lui assigner comme le font certains, une origine post-hypophysaire (2).

(1) Voir SCHMIDT (C.) [342].

(2) Il est possible, que dans un proche avenir, nous soyons obligés d'accorder un certain pouvoir sécrétoire au lobe nerveux. Récemment GRIFFITHS [164] y a décrit des cellules névrogliques, les « pituicytes », présentant un net caractère sécrétoire. Sous réserve que cet auteur n'ait pas confondu le phénomène qu'il signale, avec celui de la résorption de la colloïde neurocrine d'origine hypophysaire, il rejoindrait ainsi une conception soutenue, depuis longtemps déjà, par NAGEOTTE et MAWAS, qui admettent la fonction sécrétoire de la névroglic. Une telle « gliocrinie » aurait sans aucun doute une importance considérable au point de vue physiologique; elle ne devra pas être confondue avec la sécrétion neuronale décrite par SCHARRER [338], et pour laquelle ROUSSY et MOSINGER ont proposé le terme de « neuricrinie ».

II. — SURRÉNALE ET MÉLANOCYTE

J'ai exposé plus haut, comment on peut concevoir l'action mélanophoroconstrictive du système nerveux sympathique. Celui-ci agit, suivant toute vraisemblance, par l'intermédiaire d'une substance adrénalinomimétique que certains confondent avec l'adrénaline elle-même. Or, la glande productrice d'adrénaline de l'organisme est la médullo-surrénale et il se pourrait donc qu'elle intervienne directement, ou par la voie détournée du système sympathique, dans la pigmentocinèse. On ne peut pas encore se faire une idée exacte de son rôle, aussi me contenterai-je d'analyser brièvement les rares travaux parus sur ce sujet.

1° *Résultats de la surrénalectomie*

L'ablation de la surrénale de la Grenouille n'est pas une opération facile. Certes, on réussit aisément la cautérisation des deux bandes orangées qui s'étendent sur la face antérieure du rein. Mais, la vérification histologique montre, ou bien des destructions incomplètes, ou bien des lésions trop importantes du rein sous-jacent.

ABELOUS et LANGLOIS en 1891, semblent avoir été les premiers qui aient réussi à supprimer les deux surrénales chez la Grenouille; mais, ils se sont bornés tout d'abord à une étude de l'asthénie surrénoprive, et les variations de l'état des mélanocytes ont été négligées devant la complexité de ce syndrome [2].

Ce n'est qu'en 1904 qu'ABELOUS décrit « Les troubles de la pigmentation de la Grenouille à la suite de la destruction des glandes surrénales » [1]. « Les Grenouilles opérées présentent, au bout de quelque temps, une teinte plus foncée qu'à l'état normal. Ce changement est très net sur les Grenouilles à peau claire, pauvre en amas pigmentaires et dont le tronc a une teinte sensiblement uniforme. Au bout de 24 heures (souvent moins), la peau de ces animaux s'est foncée, et de jaune claire est devenue noirâtre, bronze foncé ».

Puis, en 1933, WACHOLDER et MORGENSTERN [410], notent, chez quatorze Grenouilles surrénoprives, ayant

survécu 4-8 jours à l'opération « eine auffallend dunkle Verfärbung der Haut, besonders an den hinteren Extremitäten. Hier waren auch die Muskeln meist ziemlich stark pigmentiert, vor allem die Unterschenkelmuskeln. Aber auch an anderen Muskeln fielen Einlagerungen von schwarzem Pigment auf, die sich anscheinend im wesentlichen den Blutgefäßen entlang erstreckten ».

En 1935, J. MAES [279] en étudiant les « Caractères généraux du syndrome surrénoprive de la Grenouille », remarque à côté de l'asthénie, de la vasodilatation et de l'œdème musculaire, une tendance à une pigmentation plus foncée chez les opérés. Ce phénomène n'a d'ailleurs pas été absolument net dans tous les cas, et ne peut être affirmé avec certitude que dans la proportion de 25 %.

Enfin en 1937, KYO, cité par HÁSAMA [170], a publié des résultats tout à fait concordants; une Grenouille dont on cautérise les surrénales, subit une expansion de ses mélanocytes cutanés, et notons-le en passant, une rétraction de la frange pigmentaire de la rétine (« Dunkelstellung »).

2° Résultats de l'injection d'adrénaline

Aucun travail à ma connaissance n'ayant été consacré aux effets de l'implantation de la surrénale, je vais passer immédiatement à l'étude de l'effet des injections d'adrénaline.

En 1898, CORONA et MORONI [90] signalèrent les premiers, l'action mélanophoroconstrictive d'un extrait de capsule surrénale. En 1904 ABELOUS [1] confirme ces résultats et montre que l'injection d'adrénaline provoque les mêmes effets. Puis un grand nombre d'auteurs, LIEBEN [272], KAHN et LIEBEN [229], BIGNEY [33], KAHN [228] et d'autres précisent les conditions et le mécanisme de cette réaction. Tous s'accordent sur l'action mélanoconstrictive puissante de ce produit qui agit encore nettement à une dilution de 10^{-6} d'une solution au millième; il n'agirait toutefois que peu ou pas du tout sur les mélanocytes profonds. Le mécanisme physiologique exact de l'adrénaline sur le mélanocyte n'est pas complètement éclairci. Pour LIEBEN l'action est locale, indépendante de l'effet de cette substance sur le

système circulatoire. Elle ne nécessite pas l'intégrité du système nerveux, l'effet mélanophoroconstricteur se produisant encore après section du nerf sciatique. En fait, nous savons aujourd'hui que l'adrénaline agit *in vitro* sur des fragments de peau, ce qui confirmerait la conception de LIEBEN. Mais, nous savons aussi que cette substance est sans action sur le mélanocyte de l'écaille de *Carassius vulgaris* en culture depuis plusieurs jours (VERNE et VILTER [395]), ce qui paraît indiquer qu'elle n'agit qu'en présence des terminaisons intactes et peut être par l'intermédiaire de ces terminaisons. D'ailleurs, ni l'adrénaline, ni l'extrait surrénal n'agissent sur les érythrophores du Vairon, dont on sait qu'ils ne sont pas innervés (GIERSBERG [156], STUTINSKY [369] BÖTTGER [48]).

Pour l'extrait hypophysaire, on peut admettre une action protoplasmique directe, peut-être une imbibition facilitant la « gliocinèse » (LAPICQUE). L'adrénaline et le sympathique auraient un effet de « gliosclérie » (LAPICQUE) et il n'est pas impossible que les deux actions se confondent. Mais il reste alors à expliquer, comment la suppression des surrénales intervient sur les terminaisons sympathiques, à moins d'admettre, — et de démontrer, — que la libération de la substance sympathicomimétique est liée à la présence de la glande surrénale.

Bien des points demandent donc des études complémentaires; mais si le rôle de la surrénale dans la mélanocinèse n'est pas encore entièrement éclairci, on peut retenir dès maintenant, qu'il existe à coup sûr un antagonisme intermé-dino-adrénalinique d'ordre pharmacodynamique et peut-être même physiologique.

TROISIÈME PARTIE

Les corrélations opto-pituito-mélanocytiques

GÉNÉRALITÉS

En étudiant la physiologie du mélanocyte, j'ai rappelé que l'expansion de cette cellule est due à une hormone hypophysaire chromatophorodilatatrice: l'interméline. Ce fait est acquis avec certitude. Le mécanisme de la mélanophorocontraction est moins bien connu. Certains auteurs plaident en faveur d'une action mélanophoroconstrictive de la surrénale par sécrétion d'adrénaline, d'autres mettent en avant l'action du système nerveux sympathique et peut-être, ces deux facteurs synergiques jouent-ils simultanément. Quoiqu'il en soit, nous sommes en présence d'un système régulateur interne dont l'équilibre conditionne à chaque instant l'état du mélanocyte. Mais ce dernier, nous le savons, réagit également à certains facteurs extérieurs. L'animal change, en effet de teinte suivant le milieu. Sans qu'il y ait « adaptation » réelle, sans que le terme de « mimétisme » puisse être prononcé, la Grenouille contracte ses mélanocytes sur un « fond » clair et devient pâle; elle s'assombrit au contraire sur un « fond sombre » par expansion des mélanocytes. De toute évidence, ce sont les variations des conditions d'éclairement qui sont à la base de ce phénomène. C'est donc que la lumière est capable, dans certaines conditions qu'il faut préciser, de rompre l'équilibre du système régulateur. C'est en étudiant de front, — et nous avons été parmi les premiers à le faire, — les réactions du mélanocyte et du système neuroendocrinien sous l'influence des variations d'éclairement, que l'on aboutit à la notion d'une corrélation opto-pituito-mélanocytaire.

CHAPITRE PREMIER

ACTION DE LA LUMIÈRE SUR LE CHROMATOPHORE

Parmi les auteurs, dont les travaux ont été consacrés ces dernières années à l'étude de l'action de la lumière sur les mélanocytes, il faut nommer MINKIEWICZ, HOGBEN et ses collaborateurs, PARKER G.-H. et son école. MINKIEWICZ [292] a bien étudié l'effet des variations d'éclairement grâce à l'emploi de « fonds » blancs, noirs et même colorés en jaune, vert, rouge, violet, etc. Il a surtout eu le mérite de remettre en valeur l'action de la lumière sur le mélanocyte, action qui avait été jugée secondaire par FUCHS dans sa monographie [148]. Il souligne un certain nombre de faits qui ont contribué à entretenir cette erreur en biologie. Parmi eux, citons l'emploi d'un matériel vivant « inadéquat » comme la Rainette (animal d'élection des anciens auteurs allemands), qui « en matière de la fonction chromatobolique représente justement un type tactile, chez lequel la consistance, la rugosité, l'humidité et autres propriétés semblables jouent un rôle prépondérant, voire même exclusif ». Parmi d'autres erreurs, MINKIEWICZ signale encore la méconnaissance du rythme nycthéméral, mais celui-ci ne peut jouer un rôle important que dans des expériences de longue durée. Le même auteur, en précisant d'autres notions, a complètement renouvelé le problème. Il a insisté, par exemple, sur la distinction qu'il convient de faire entre un animal placé à l'obscurité totale et un autre, placé seulement dans un endroit peu éclairé. Cette distinction, qui nous apparaît aujourd'hui élémentaire, n'a pas toujours été faite, même par de bons observateurs, et cela mesure, mieux qu'un long historique, tout le chemin parcouru. Enfin, MINKIEWICZ est peut-être aussi le premier à avoir bien compris que le mouvement de la cellule

pigmentaire et la quantité de pigment sont deux questions tout à fait différentes; et il étudie, comme il convient, la « mélanocinèse » d'une part, et la « mélanogenèse » d'autre part.

Nous n'avons à retenir ici que ses résultats sur la mélanocinèse. « A l'éclairage diffus du jour, dit-il, l'effet chromatobolique se trouve totalement déterminé par les propriétés optiques du fond, sur lequel l'animal séjourne. Conformément aux propriétés antagonistes des fonds blancs et noirs, leurs effets sont aussi invariablement antagonistes. Sur un fond blanc, c'est un éclaircissement de la livrée poussée le plus loin possible qui se produit. Sur un fond noir, c'est un rembrunissement maximal qui a lieu ».

*
* *

J'ai refait les expériences de MINKIEWICZ et d'autres expériences semblables, en modifiant quelque peu la technique habituelle. J'ai estimé, en effet, qu'en plaçant les animaux uniquement sur une feuille de papier blanche ou noire, les conditions d'éclairement étaient mal définies, la luminosité de l'environnement était ainsi peu précisée; j'ai préféré utiliser des boîtes où manquent le plafond et la paroi verticale du côté de la source lumineuse. L'intérieur des boîtes est revêtu de papier noir ou blanc mat (1). Les animaux de même sexe, de même taille, de même teinte générale sont placés, un par un, dans des récipients cylindriques en verre que l'on dispose sur le fond des boîtes.

Dans ces conditions, comme il fallait s'y attendre, les Grenouilles noircissent sur fond noir et pâlisent sur fond blanc. L'examen de la peau, étalée ou sur coupes, montre que ces modifications correspondent bien à la contraction ou l'étalement des mélanocytes. Dès maintenant un fait est intéressant à noter; une série de Grenouilles pâles, après séjour sur fond blanc, transportée sur fond noir, noircit plus rapidement (1-2 heures) que ne pâlisent les animaux noirs que l'on

(1) Il ne m'a pas échappé que cette façon de procéder reste assez grossière. Au point de vue de leurs qualités optiques les divers papiers blancs sont très inégaux. Après des essais divers, il m'a semblé que ce détail pouvait être négligé en première approximation, mais il mérite peut-être une étude plus approfondie.

replace sur fond blanc (12-24 heures). La contraction du mélanocyte est beaucoup plus lente que son expansion, et cette inégalité suggère l'idée, que les mécanismes physiologiques en cause sont de nature différente. Cette opinion a aussi été défendue par HOGBEN et SLOME [183].

Après avoir mis en lumière les mérites du travail de MINKIEWICZ, il me faut maintenant insister sur un point, à propos duquel je tiens à me séparer nettement de cet auteur. Il s'agit de la notion de fond « neutre ». Un tel fond serait réalisé par du papier « gris » ou un miroir. Passe encore pour le papier gris, où des animaux pourraient effectivement prendre une teinte intermédiaire. Mais admettre que papier gris et miroir donnent un résultat identique, c'est méconnaître des données élémentaires de physique. Cette erreur de MINKIEWICZ, encore visiblement imbu de la notion de « couleur » du fond, montre bien, qu'il n'a, à aucun moment réalisé comment le fond intervenait dans la mélanocinèse.

Qu'est-ce qui distingue, en effet, un fond noir d'un fond blanc, lorsqu'ils sont placés de telle façon, qu'ils reçoivent l'un et l'autre la même lumière incidente? C'est ainsi que se pose le problème. Sa solution est évidente: les deux fonds s'opposent par la quantité de lumière qu'ils réfléchissent. Le fond noir absorbe la presque totalité de la lumière incidente, le fond blanc au contraire en réfléchit la plus grande partie. Un examen photométrique des plus simples confirme cette manière de voir: à 4 m. d'une grande fenêtre, deux boîtes de dimensions exactement semblables, sont placées côte à côte; l'intensité de la lumière incidente est identique pour les deux. Mais la boîte revêtue de papier blanc réfléchit environ 40 fois plus de lumière que la boîte noire. Dès lors, on comprend pourquoi un miroir — surface réfléchissante par excellence — ne peut en aucun cas être considéré comme un fond « neutre ». Un miroir placé à la même distance de la source lumineuse que les fonds blancs et noirs, réfléchit encore beaucoup plus de lumière que le fond blanc.

Une expérience assez simple permet d'ailleurs de confirmer « l'activité » du miroir comme fond. Pour cela nous utiliserons une boîte à parois mobiles, dans laquelle les parois peuvent être revêtues à volonté de papier blanc ou noir, ou

être constituées par des miroirs et même du verre ordinaire. Pour ce cas particulier, toutes les parois verticales et le couvercle seront des miroirs dont la surface réfléchissante sera tournée vers l'intérieur; le fond seul sera en verre ordinaire. Les animaux, enfermés dans de petits récipients de verre, sont mis dans cette boîte dans laquelle la lumière ne pourra pénétrer que par le fond.

Si on éclaire ce fond à l'aide d'un miroir à inclination variable, placé sous lui, on constate alors, que les Grenouilles pâlisent. Bien mieux, la contraction maximum des mélanocytes est atteinte, quand l'intensité de la lumière réfléchie par le miroir incliné est maximum. Dans ces conditions, les Grenouilles deviennent même *beaucoup plus pâles que sur fond blanc*. La pâleur de la Grenouille semble donc liée, avant tout, à l'intensité lumineuse réfléchie par le fond. On comprend ainsi que les fonds de couleurs claires, comme le jaune, donnent un résultat identique au fond blanc et que des fonds sombres, comme le rouge et le violet peuvent presque remplacer un fond noir.

RÔLE DES YEUX DANS LE RÉFLEXE « D'ADAPTATION »

Le rôle de la lumière réfléchie par les fonds étant établi, il faut se demander, comment elle agit sur le mécanisme régulateur de la mélanocinèse et en premier lieu quels sont les éléments récepteurs de l'excitation lumineuse. Depuis longtemps, on s'est demandé, si la lumière n'agissait pas sur les mélanocytes par l'intermédiaire des yeux, et, malgré les nombreuses contradictions relevées dans la bibliographie, la nécessité de l'intégrité de la rétine paraît aujourd'hui démontrée: le fonctionnement normal des organes visuels conditionne l'existence même des corrélations opto-mélanocytiques.

L'expérimentation a surtout fait appel à la suppression de la fonction visuelle par caches, énucléation ou section des nerfs optiques. Les résultats, au premier abord sont assez discordants; nous en verrons un peu plus loin les raisons.

LISTER, le premier en 1859, constate après énucléation d'abord un pâlissement; puis, l'animal devient jaune

sale [273]. DUTARTRE [115] a vu des résultats variables, tandis que BIEDERMANN [31] admet que l'opération n'influence d'aucune façon le réflexe « photo-mélanocytique ». CARNOT [61] quelques années plus tard, note un phénomène bien curieux, mais qui n'a pas été retrouvé depuis : après énucléation, l'animal s'assombrirait au soleil, et deviendrait clair dans un endroit sombre. Plus près de nous en 1927, KROPP [258] remarque immédiatement après suppression des globes oculaires, une contraction des mélanocytes. Celle-ci est passagère, et bientôt l'animal est de nouveau capable de changer sa teinte en fonction de l'éclairement.

En 1924, HOGBEN [180] sur *Rana temporaria*, puis en 1928 et 1931 en collaboration avec SLOME sur *Xenopus laevis* [184] constate que l'animal sans yeux, maintenu à la lumière diffuse, s'assombrit quelque soit le fond sur lequel il séjourne. C'est une conclusion analogue que formulent MINKIEWICZ [292], PRZIBRAM [318], ainsi que PARKER, BROWN et ODIORNE [307]. Enfin, tandis que ANACHKIN [7] note un noircissement intense après section des nerfs optiques, ZIESKE [419] se borne à signaler qu'un animal ainsi aveuglé n'adapte plus sa teinte si on le place sur un nouveau fond.

L'opinion des auteurs est donc très partagée. Cela provient probablement de ce que les expérimentateurs n'ont pas toujours précisé suffisamment l'état initial des mélanocytes des animaux.

Mes expériences m'ont, en effet, montré les faits suivants :

1° L'énucléation ou la section des nerfs optiques supprime définitivement « l'adaptation » aux fonds noir ou blanc. L'œil intervient donc indiscutablement dans ce phénomène.

2° Les conséquences de ces opérations pour l'état du mélanocyte sont plus malaisées à définir et on comprend que c'est sur ce point que l'on trouve le plus de divergences chez les auteurs. Pour les uns (LISTER), les animaux deviennent pâles, pour d'autres (HOGBEN), ils deviennent sombres, enfin certains (PARKER, BROWN et ODIORNE) qualifient la teinte de l'animal aveuglé de *mid-dark*, ce qui correspondrait à une expansion « moyenne » des mélanocytes.

Pour nous faire une idée plus claire de la question, prenons deux séries de Grenouilles, les unes très noires (séjour préalable de plusieurs jours sur fond noir), les autres très pâles (après un séjour de même durée sur fond blanc) et sectionnons leurs nerfs optiques par voie buccale. Voici ce que l'on observe alors : presque immédiatement, ou dans les heures qui suivent l'opération, la peau des animaux sombres s'éclaircit, celle des animaux pâles, noircit. Puis, dans les jours suivants, peuvent survenir des fluctuations dont l'origine reste à déterminer. Mais, au bout d'un certain nombre de jours, huit à quinze en moyenne, l'état des mélanocytes se stabilise et la teinte des deux séries de Grenouilles devient tout à fait comparable. Tous les animaux opérés sont relativement sombres, moins que des témoins placés sur fond noir et beaucoup plus que ceux qui séjournent sur fond blanc. La teinte de ces individus est bien comme le dit PARKER : une teinte « intermédiaire », elle correspond à une expansion « moyenne » des mélanocytes.

Les choses se passent de façon un peu différente si l'on procède à une énucléation. Cela mérite d'être souligné car, c'est peut-être parce qu'on a admis, *a priori*, que les deux modes d'intervention devaient avoir des conséquences absolument identiques, que les résultats paraissent si discordants.

Après une énucléation, les animaux sombres pâlisent très nettement, mais les animaux clairs gardent longtemps la même nuance de teinte. Il faut attendre une quinzaine de jours environ, pour voir, souvent brusquement, s'assombrir les animaux. Le résultat est parfois moins net qu'après section des nerfs optiques. Il est possible, que dans ce cas, la lumière puisse encore agir sur le nerf optique lui-même, ou atteindre un récepteur plus profond. Nous verrons que la question se pose de façon identique pour certaines expériences de KOLLER et RODEWALD [244] et de BENOIT [28].

Il résulte donc de ce qui précède que, pour la Grenouille du moins, l'influence de la lumière sur le mélanocyte se réduit avant tout à un réflexe à point de départ oculaire. Mais, comme nous savons que la présence du lobe intermédiaire de l'hypophyse est une autre condition essentielle de ce réflexe, il s'agit maintenant d'essayer de nous représenter, comment

le fond noir peut exciter la sécrétion du lobe intermédiaire, le fond blanc l'inhiber.

La première idée qui vient à l'esprit est qu'un éclaircissement très intense de la rétine, tel qu'il est réalisé par le fond blanc, inhibe la sécrétion du lobe intermédiaire, tandis qu'un faible éclaircissement (fond noir) supprimerait l'inhibition et stimulerait la sécrétion. Cette conception, que j'ai retenue comme hypothèse de travail, est très simple. Elle traduit bien les faits observés; elle est susceptible d'être modifiée dans le détail par les observations ultérieures et se distingue par là des théories, qui ont essayé, dès maintenant, de lier l'inhibition ou la stimulation du lobe intermédiaire à l'excitation de certaines régions définies de la rétine.

La première théorie en date, est celle de HOGBEN et SLOME qui ont expérimenté sur *Xenopus laevis*. Pour ces auteurs, les yeux des animaux placés sur fond blanc reçoivent beaucoup de lumière réfléchie et dans ces conditions, la région périphérique du champ rétinien, aussi bien que la région centrale, subirait l'excitation lumineuse. Cette excitation de toute la rétine inhiberait la sécrétion hypophysaire. Au contraire, les yeux des Grenouilles placées sur fond noir, ne recevant que la lumière incidente et peu ou pas de lumière réfléchie, auraient une rétine dont la partie centrale serait seule stimulée. La suppression de l'éclaircissement de la zone périphérique stimulerait la sécrétion du lobe intermédiaire. HOGBEN et SLOME admettent en somme, que le fond noir diminue bien l'intensité de l'éclaircissement de la rétine, mais cette diminution serait élective et porterait sur une région anatomiquement définie: la périphérie rétinienne.

HOGBEN et SLOME pensent avoir démontré l'exactitude de leur conception par les expériences suivantes: des Grenouilles isolées sont mises dans des récipients cylindriques de faible diamètre, à parois noircies, mais dont le couvercle est blanc. L'éclairage ne peut se faire que par le fond en verre du vase. En raison de l'exiguïté du récipient et de la disposition supéro-latérale des yeux chez la Grenouille, aucune lumière *directe* venant d'en bas ne peut tomber sur la rétine, qui ne reçoit que la lumière réfléchie par le couvercle blanc. De plus, les parois noircies suppriment la stimulation de la

zone périphérique de la rétine dont la partie centrale seule sera excitée. Dans ce cas, tout se passe, comme si l'animal était placé sur fond noir et éclairé par-dessus. Le même résultat se produit encore, comme j'ai pu le voir, si on remplace le couvercle blanc par un miroir.

Inversement, un animal placé dans les mêmes conditions dans un récipient à parois blanches et à couvercle noir, se comportera, comme s'il se trouvait sur un fond blanc. Il est certain, comme l'avancent HOGBEN et SLOME que dans le premier cas, la partie centrale de la rétine est seule excitée, tandis que dans le second, toute la rétine est stimulée. Il n'est pas absurde d'attendre de ces conditions différentes une différence importante dans les effets physiologiques, puisqu'on sait depuis longtemps, que la sensibilité des régions périphériques de la rétine n'est pas la même que celle de la région centrale. Cependant, lorsque HOGBEN et SLOME suppriment l'éclairement de la zone périphérique de la rétine par le noircissement des parois, ils diminuent en même temps l'intensité de l'éclairement de toute la rétine et il faudrait, pour que l'expérience demeure correcte, augmenter l'intensité de la lumière qui passe par le fond, pour essayer de compenser la perte qu'entraîne l'absorption par les parois noires.

La théorie de VILTER [405] est basée sur une hypothèse tout à fait différente. Cet auteur admet que la polarité chromatique dorso-ventrale des Batraciens, est liée à une polarité dorso-ventrale des champs rétiens. VILTER a fait ses recherches sur l'Axolotl et il aboutit à la conclusion suivante : l'état pigmentaire des régions inférieures du tronc de l'Axolotl serait en rapport avec l'éclairement des régions ventrales de la rétine, l'état de la livrée dorsale avec l'excitation de la rétine dorsale de l'animal. Autrement dit, la rétine ne serait pas divisée en régions périphériques et centrales, mais elle serait partagée en deux parties fonctionnellement inégales, l'une supérieure, l'autre inférieure. En voici la preuve expérimentale : VILTER inverse l'orientation normale des globes oculaires chez un Axolotl clair, séjournant sur fond blanc, en pratiquant sur ces globes une *torsion* de 180° autour des nerfs optiques. Le lendemain, toute trace de l'éclaircissement antérieur a disparu : la livrée est uniforme du dos à l'extrême limite inférieure des flancs.

Lorsque l'opération est unilatérale, le nivellement pigmentaire est contralatéral. Dès le huitième jour de l'expérience, on constate que ce sont toujours les régions dorsales de la livrée qui se sont éclaircies le plus. Le phénomène est encore plus accentué au bout de deux mois.

Le passage de l'Axolotl sur fond noir détermine toujours un assombrissement de l'animal, surtout au niveau des taches; la teinte fondamentale reste cependant claire et dans l'ensemble « ce sont les régions ventrales qui s'assombrissent le plus intensément ».

L'inversion des deux champs rétinien modifie donc l'adaptation chromatique au fond noir dans le sens de la diminution de la réactivité de la peau dorsale. L'activation normale se développe par conséquent chez l'animal à globes oculaires inversés sur le terrain « de l'inversion nerveuse définitive ».

Un phénomène analogue se produit lorsqu'on pratique l'inversion sur un Axolotl noir, séjournant en permanence sur un fond noir. L'animal opéré répond par l'éclaircissement dorsal alors que le témoin placé sur fond blanc s'éclaircit en conservant au dessin sa polarité dorso-ventrale.

Les conclusions de VILTER [405] sont donc les suivantes: la livrée mélanique chez l'Axolotl est soumise à un contrôle nerveux, et de plus, il existerait une « correspondance étroite entre les localisations rétinien et la périphérie cutanée ».

J'ai eu l'occasion de m'entretenir à plusieurs reprises avec VILTER sur cette question. Nous sommes facilement tombés d'accord sur deux points:

1° Il est très possible que le dessin de la livrée d'un Batracien soit soumis à un contrôle nerveux; aucun fait connu ne s'y oppose. Les modalités exactes de ce contrôle devront d'ailleurs encore être précisées.

2° La mélanocinèse est sous la dépendance directe des variations d'éclairement de la rétine. Par contre, j'ai toujours fait les plus expresses réserves à propos de la dernière affirmation de VILTER, à savoir la relation étroite des territoires rétinien et de la peau.

Dire, qu'il y a une relation de cause à effet, entre l'éclairement plus intense de la partie inférieure de la rétine et la pâleur du ventre de l'animal, n'est pas un argument, c'est

une simple constatation. Et d'ailleurs, chez le Tétard du moins, la polarité dorso-ventrale de la pigmentation existe déjà bien avant que l'animal ne s'adapte aux fonds. Enfin, l'hypothèse de VILTER implique des rapports étroits entre la pigmentogenèse et le développement des éléments nerveux de la rétine, corrélations, qui sont actuellement dépourvues de tout fondement.

En dehors de ces critiques théoriques, on peut en formuler sur les expériences même de VILTER. Il n'est pas impossible, en effet, que la torsion du nerf optique entraîne des lésions définitives de ce nerf, et celles-ci seraient alors à l'origine des transformations observées. D'une façon générale, la torsion d'un nerf d'un arc réflexe quelconque, avant l'exploration même de ce réflexe, ne me paraît pas une méthode absolument exempte de reproche. Seule la contre-épreuve, montrant qu'après détorsion l'animal redevient normal, pourrait nous convaincre de l'inanité de nos objections.

Enfin, même si l'on adopte le point de vue de VILTER, la transformation si progressive de l'animal, qui continue encore après deux mois, me semble difficilement conciliable pour le moment avec un phénomène d'ordre purement nerveux.

CHAPITRE II

ACTION DE LA LUMIÈRE SUR L'HYPOPHYSE

Nous n'avons apporté jusqu'ici, que des présomptions en faveur d'une action réflexe de la lumière sur l'hypophyse; il nous reste maintenant à en faire la preuve. Le « réflexe opto-pituitaire », s'il existe, doit provoquer des modifications de l'activité physiologique de la glande, et par suite, des changements dans sa structure histologique. Nous essayerons donc de mettre en évidence dans la première partie de ce chapitre les variations fonctionnelles de l'hypophyse sous l'influence des variations d'éclairement, et dans une deuxième partie, les modifications morphologiques concomitantes.

I. — MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES DE L'HYPOPHYSE PAR RÉFLEXE OPTO-PITUITAIRE

C'est à KOLLER et RODEWALD [244] que l'on doit les premières notions d'une action de la lumière sur l'activité de la glande pituitaire de la Grenouille. Puis, RODEWALD [324], dans un travail plus important, a complété les premières observations. Ces auteurs ont étudié, comparativement, l'activité mélanophorodilatatrice des extraits d'hypophyse de Grenouilles maintenues à l'obscurité complète, et celle d'extraits provenant d'animaux vivant dans des conditions normales ou éclairés artificiellement avec une lumière d'intensité variable. En raison de l'influence qu'ont eue ces recherches sur l'orientation de mes propres travaux, je les rapporterai avec quelque détail.

a) *Influence de la lumière*

RODEWALD a comparé tout d'abord l'activité d'extraits d'hypophyse provenant d'animaux clairs (fond blanc) et

sombres (fond noir) et elle a obtenu des résultats identiques dans les deux cas. Même lorsque l'on dilue cinq fois la solution-mère, on ne peut constater aucune différence entre les deux extraits. A première vue, il semblerait donc que l'hypophyse des animaux sur fond blanc ou sur fond noir ne subit pas de variations physiologiques. Mais, en est-il bien ainsi? La différence dans les activités respectives des deux extraits ne se serait-elle pas révélée si on avait poussé plus loin les dilutions? C'est probable, et justement SCHROFF cité par JORES [425], a constaté comme un épuisement de l'activité mélanophorodilatatrice des extraits d'hypophyse de Grenouilles, placées depuis plus de 48 heures sur fond noir. D'ailleurs, j'ai pu constater, comme l'ont fait G.-H. PARKER et L.-E. SCATHERTY [308], une augmentation de « l'intermédinémie » chez les Grenouilles vivant sur fond noir: une injection de sang provenant d'animaux sombres provoque l'expansion des mélanocytes chez des animaux clairs.

b) Influence de l'obscurité

Les résultats les plus intéressants ont été obtenu par KOLLER et RODEWALD en étudiant l'activité des extraits hypophysaires d'animaux obscurés. Les Grenouilles en expérience sont tuées après un séjour d'une vingtaine de minutes à l'obscurité. Toutes les manipulations, prélèvements, extractions se font à la lumière rouge.

Dans 78 % des cas, l'extrait hypophysaire, fabriqué en prenant une hypophyse pour 1 cm³ de Ringer, est inactif et ne produit plus d'expansion des mélanocytes, alors qu'une hypophyse normale permet d'obtenir une réaction complète chez plus de 20 Grenouilles claires. Dans 22 % des cas, les réactions ont été faiblement positives sans jamais atteindre, même de très loin, l'intensité habituelle.

L'inactivation des extraits hypophysaires est progressive et fonction du temps. Il faut attendre au moins une dizaine de minutes pour constater une diminution de l'activité mélanophorodilatatrice; il faut vingt à trente minutes pour faire disparaître ou inactiver la quantité d'intermédine contenue normalement dans une hypophyse de Grenouille.

La réactivation est beaucoup plus rapide ; quelques minutes et quelques fractions de « lux » suffisent pour rendre à une hypophyse obscurée toutes ses propriétés. Seule la lumière rouge est inactive. De très grandes précautions sont nécessaires au cours de ces expériences, car plus le séjour à l'obscurité se prolonge, plus les animaux semblent devenir sensibles à l'action de la lumière blanche.

La production quantitative de l'interméline, en partant d'hypophyses inactivées, varie avec l'intensité de la lumière blanche. De 0,1 lux environ à 2.2 lux, la quantité d'hormone augmente, puis elle diminue lentement jusqu'à 302 lux. Elle augmente de nouveau pour des intensités d'éclairement plus grandes et atteint son maximum à la lumière solaire.

L'influence de la longueur d'onde de la lumière incidente est également à noter. La production de l'hormone est favorisée par les lumières de faible longueur d'onde et ce facteur qualitatif dominerait même le facteur intensité.

En résumé, il semble donc, et ce sont là les conclusions des auteurs, que l'hormone mélanophorotrope ne se forme plus à l'obscurité, que celle qui existe normalement disparaît même dans ces conditions, qu'elle reparait enfin sous l'influence d'un très faible éclairement, surtout si la lumière incidente est de petite longueur d'onde.

Tous les auteurs cependant n'ont pas accepté les conclusions de KOLLER et RODEWALD. Les divergences viennent probablement de l'idée inexacte que l'on se fait sur l'état véritable du mélanocyte à l'obscurité complète.

RODEWALD admet qu'à l'obscurité l'animal devient clair, ce qui correspondrait précisément à la disparition de la substance mélanophorodilatatrice de l'hypophyse.

Mais d'autres auteurs, MATUO [288], HASAMA [171] et même JORES [212] admettent l'expansion des mélanocytes des animaux à l'obscurité et ils concluent, les deux premiers surtout, à une hyperactivité hypophysaire, justement parce qu'ils observent un assombrissement des animaux. En fait, à l'obscurité, l'état des mélanocytes de la Grenouille est presque identique (l'expansion est peut être un peu moins marquée) à celui qu'on observe chez des animaux à nerfs optiques sectionnés, qui présentent, comme on se le rappelle, une

expansion moyenne des mélanocytes et une teinte « mid-dark » (PARKER, BROWN et ODIORNE).

Les arguments de JORES ont une toute autre valeur. Celui-ci a refait les expériences de KOLLER et RODEWALD, et il a constaté, comme eux, une diminution de l'activité mélanophorodilatatrice des extraits hypophysaires des Grenouilles obscurées, lorsque l'extrait était fait avec du Ringer. Mais, si on fait l'extraction avec une solution alcaline de soude décimale, on obtient des extraits beaucoup plus actifs chez l'animal obscuré que chez l'animal normal. JORES a complété ces constatations extrêmement importantes par des études sur les extraits hypophysaires du Cobaye. Après un séjour d'une heure à l'obscurité, l'extrait alcalin contient une quantité de substance mélanophorodilatatrice à peu près normale, mais une quantité double et même triple de vasopressine. Cet état de choses persiste environ 24 heures. Après 48 heures, l'extraction alcaline, aussi bien que l'extraction faite avec la solution de Ringer, montre une sorte d'épuisement de l'hypophyse en intermédine: « Auf Grund der eigenen Untersuchungen mit SCHROFF, dit JORES, haben wir festgestellt, dass das Tageslicht innerhalb von 10'-15' die Verhältnisse des Helltieres herstellt. Die des Dunkeltieres sind nach 1/2 stündiger Dunkelaufenthalt angedeutet, nach 1 stündiger Dunkelaufenthalt voll vorhanden. Sie bleiben dann, ohne wesentliche Aenderungen zu zeigen 24 Stunden hindurch bestehen. Nach 48 stündigen Dunkelaufenthalt fanden wir hingegen, dass der Hormongehalt sowohl bei Extraction mit Alkali als auch mit Ringerlösung sehr stark, fast unter die Werte des Helltieres abgesunken ist. Es tritt hier offenbar eine Art Erschöpfungszustand ein. Einen ähnlichen starken Abfall fanden wir nur noch dann, wenn man einen Frosch auf dunklen Untergrund bringt oder 5-10 Stunden mit Ultrarot bestrahlt, und so die Ausbreitung seiner Hautmelanophoren veranlasst. »

JORES en vient alors à émettre une hypothèse qui me paraît extrêmement intéressante: celle de l'existence dans l'hypophyse, d'une ou plusieurs « préhormones » inactives. Leur transformation en hormones actives dépendrait de certaines excitations, entre autres des conditions d'éclairement de

l'animal. Cette idée, si elle se trouvait être vérifiée, aurait l'inestimable avantage de permettre de concevoir la multiplicité des fonctions attribuées à l'hypophyse, sans nécessiter le fractionnement excessif des hormones hypophysaires au point de vue chimique.

II. — MODIFICATIONS CYTOLOGIQUES DE L'HYPOPHYSE PAR RÉFLEXE OPTO-PITUITAIRE

Dès que j'eus pris connaissance des résultats de KOLLER et RODEWALD, j'ai essayé d'apporter la preuve morphologique de la réalité du réflexe opto-pituitaire chez la Grenouille. J'ai pu décrire ainsi des images hypophysaires caractéristiques pour chaque condition biologique particulière de l'animal. Ces résultats histologiques ne complètent pas seulement le faisceau de preuves en faveur de l'existence d'un réflexe opto-pituitaire, mais ils pourront encore servir à résoudre certains problèmes d'histophysiologie hypophysaire actuellement en suspens.

Ce travail a été commencé en 1934. Dès 1935, j'ai indiqué dans les grandes lignes les premiers résultats [369]; enfin en 1936 en collaboration avec P. FLORENTIN, j'ai décrit pour la première fois les modifications histologiques de l'hypophyse au cours du réflexe opto-pituitaire [138]. La même année cependant, a paru à Rostock, une thèse inaugurale de BERNECKER intitulée: « Untersuchungen über die histologischen Aenderungen der Hypophyse beim Wechsel von Licht und Dunkelheit. » Il s'agit sans doute d'un travail inspiré par JORES et je regrette de n'avoir pas pu en prendre connaissance. Je n'en ai trouvé aucune analyse et j'ignore quelles ont été les conclusions de l'auteur. Je suis donc dans l'obligation de négliger le seul travail qui ait paru sur ce sujet, en dehors de ceux de P. FLORENTIN et des miens.

1° *Animaux obscurés*

Des Grenouilles de même espèce et de même sexe, sont maintenues à l'obscurité absolue pendant un temps variable, puis décapitées. Le prélèvement de l'hypophyse, ainsi que le

début de la fixation se font également à l'obscurité avec le secours d'une faible lumière rouge.

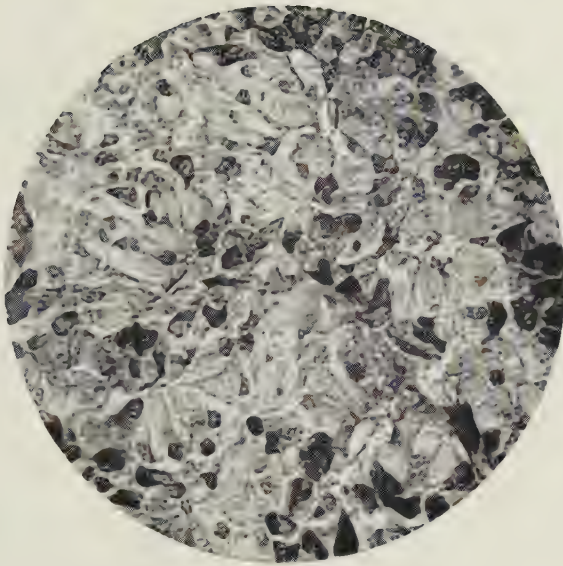
La durée du séjour à l'obscurité, nécessaire pour provoquer des modifications histologiques décelables, est beaucoup plus longue que celle qui suffit pour obtenir les transformations physiologiques signalées par KOLLER et RODEWALD. La durée optimum paraît être comprise entre deux et sept jours. Au delà, surtout à partir de la troisième semaine apparaît une structure nouvelle pour laquelle je n'ai encore trouvé aucune explication.

Contrairement à toute attente, les modifications observées dans les limites de temps convenables, concernent tout le lobe glandulaire, lobe principal aussi bien que lobe intermédiaire.

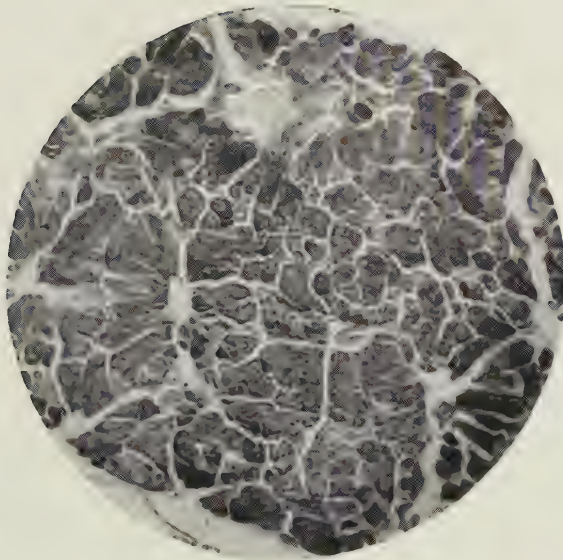
Lobe principal. — Au bout de 36 heures les modifications sont déjà appréciables au niveau du lobe principal. Les cellules chromophobes sont en voie de disparition. Il se manifeste une chromophilie généralisée, avec éosinophilie prédominante et une tendance à l'uniformisation du type cellulaire. En même temps les cellules apparaissent plus petites, comme rétractées. Les cellules éosinophiles sont bourrées de granulations, parfois leur cytoplasme est complètement homogène, vitreux et totalement acidophile. Quelques cellules cyanophiles, d'aspect « colloïde », subsistent. On n'y distingue plus aucune granulation, ni vacuole. Cet état chromophile va s'accroissant : au bout de sept jours, on a l'impression qu'il n'existe plus aucune cellule chromophobe dans le lobe principal ; les cellules sont pour la plupart éosinophiles, mais on trouve cependant encore quelques cyanophiles (fig. 22).

Lobe intermédiaire. — Le lobe intermédiaire devient lui aussi plus chromophile, il se teinte en mauve par le mélange de Mallory. Ses cellules augmentent de volume, certaines se vacuolisent, mais beaucoup se fragmentent en petites gouttelettes colloïdes. Toute la *pars intermedia* donne l'impression d'avoir subi la transformation colloïde et ce phénomène est très accentué au septième jour.

Lobe nerveux. — Le lobe nerveux des animaux obscurés, contrairement à ce qui se passe chez le Crapaud (P. FLOREN-



A



B

FIG. 22

Influence des variations d'éclairement
de l'animal sur la chromophilie du lobe principal.

A. — Témoin.

B. — Lobe principal d'une Grenouille ayant séjournée 7 jours à l'obscurité complète.

Fix. Bouin. Col. Mallory. $\times 260$.

TIN [136]), paraît à peu près normal et il ne présente qu'une imprégnation colloïde modérée, de même importance que celle des Grenouilles témoins.

2° *Animaux avec illumination continue sur fond blanc*

J'ai comparé la structure histologique des hypophyses des animaux obscurés à celle d'hypophyses provenant d'animaux exposés à la lumière pendant le même laps de temps. L'exposition à la lumière était réalisée de telle façon que l'illumination des Grenouilles était continue, c'est-à-dire qu'à l'éclairage diurne succédait un éclairage nocturne d'intensité suffisante. Pour obtenir de l'éclairage le maximum d'effet et pour préciser davantage les conditions de l'expérience, les récipients en verre renfermant les Grenouilles, étaient disposés sur un fond blanc. Les animaux restent alors pâles pendant toute la durée de l'expérience.

Plusieurs séries d'expériences faites, à différentes époques de l'année donnèrent dans l'ensemble des résultats concordants.

Lobe principal. — Au faible grossissement, le lobe principal de ces hypophyses paraît plus chromophile en général que le lobe principal des témoins. Les cellules éosinophiles sont moins nombreuses, et leur aspect est anormal. Elles se présentent sous différentes formes, mais presque toujours très petites, arrondies ou ovoïdes avec un cytoplasme réduit à une mince auréole; quand elles sont plus grandes, cylindriques, elles paraissent étranglées par des cellules chromophobes ou légèrement basophiles plus volumineuses qui les entourent. Le cytoplasma de ces éosinophiles est granuleux. Les grains sont plus ou moins nombreux suivant leur taille, parfois très fins et serrés, parfois très gros et réduits à quelques éléments. S'opposant à la bigarrure habituelle des hypophyses témoins, des plages entières des hypophyses des animaux illuminés sont dépourvues de cellules éosinophiles et presque uniquement constituées par des cellules à affinités plus ou moins basophiles, souvent groupées en pseudo-acini autour des capillaires dilatées.

Dans une première analyse de mes coupes que j'ai faite en 1936 [370], j'ai confondu les cellules légèrement basophiles que l'on trouve dans ces hypophyses, avec des cellules chromophobes. Mais j'ai fait remarquer dès ce moment que « ces cellules chromophobes se distinguent facilement de celles des témoins ». Une observation plus attentive montre que ces cellules se distinguent aussi des chromophobes véritables que l'on trouve aussi dans les hypophyses d'animaux illuminés. En effet, les chromophobes authentiques sont vides sans inclusions chromophiles, à cytoplasme spumeux, tandis que les autres, renferment un grand nombre de fines granulations, extrêmement serrées, et légèrement cyanophiles. En fait, il s'agit là de cellules qu'il faut encore classer parmi les cellules cyanophiles; ce ne sont pas naturellement, des cellules basophiles comme en contient l'hypophyse de la Grenouille normale, mais plutôt des cellules « hypocyanophiles ».

Ces cellules présentent encore d'autres particularités. On distingue assez souvent sur le fond bleuâtre du cytoplasme, un mélange de granulations éosinophiles et cyanophiles. Fréquemment ce mélange s'accumule au pôle sécrétoire de la cellule, en contact avec un capillaire; parfois les limites cellulaires sont peu nettes et plusieurs cellules semblent mêler leurs inclusions spécifiques. Quelque soit l'interprétation que l'on sera amené à donner de ces cellules « de transition », leur existence continuera à poser divers problèmes d'histophysiologie hypophysaire. On se rappelle que certains rapportent l'apparition de ces cellules à une fixation imparfaite de leurs mitochondries. Si cela était le vrai déterminisme de leur genèse, on devrait toujours les retrouver avec certains fixateurs, et non pas seulement dans certaines circonstances.

Enfin, notons encore dans les cordons cellulaires, le grand nombre de « noyaux libres », cellules jeunes dont j'ai précisé la signification dans la première partie de ce travail. Il est tout à fait remarquable, que dans une hypophyse, où d'autres détails de structure cytologique, suggèrent l'idée d'une hyperactivité, les « zones germinatives » soient aussi développées. De plus, les vaisseaux sont dilatés, remplis parfois de débris cellulaires et d'hématies basophiles.

Lobe intermédiaire. — La portion intermédiaire de l'hypophyse est le plus souvent beaucoup plus chromophile que chez les témoins. Elle est composée de petites cellules polygonales très serrées, toutes du même type, à noyau central. L'orientation des cellules vers le lobe nerveux est moins nette que normalement. La plupart des cellules ont un cytoplasme absolument transparent, d'autres contiennent de petites gouttelettes de colloïde basophile.

Lobes latéraux. — Les lobes latéraux manifestent, eux aussi, une certaine activité. C'est seulement dans ces conditions expérimentales que j'ai pu constater une modification à leur niveau. Leur volume augmente, les cellules se disposent en pseudoacini centrés par une gouttelette de colloïde basophile. Cette constatation n'est pas sans importance, puisque HOGBEN et SLOME [183] après leurs expériences sur *Xenopus laevis*, ont admis que les lobes latéraux sécrétaient une « substance W », qui jouerait un rôle dans la contraction des mélanocytes.

Lobe nerveux. — Le lobe nerveux paraît normal.

Discussion des résultats

Les animaux obscurés présentent donc un lobe principal chromophile à prédominance éosinophile, prépondérance qui n'est qu'une exagération de la disproportion normale des divers éléments cellulaires. L'éclairage continu, au contraire, provoque chez les animaux qui y sont soumis, une modification du rapport numérique des cellules dans le sens des cellules cyanophiles, et en même temps une diminution des éosinophiles, sans doute plus apparente que réelle, en raison de la diminution de leur taille.

La chromophilie généralisée de l'hypophyse telle qu'elle vient d'être décrite pour les animaux obscurés est pour le moment du moins, une observation isolée. Mais, les changements structuraux de l'hypophyse dus à une augmentation de l'éclairage des animaux ont été notés par d'autres auteurs. BENOIT [28] les a étudiés chez le Canard: « Après fixation au Helly et coloration au trichromique de Masson, utilisant

le bleu d'aniline, les hypophyses de Carnards mâles sexuellement stimulés par la lumière naturelle ou artificielle présentent des modifications caractéristiques des cellules basophiles. Ces éléments sont augmentés de volume et leur protoplasme est fortement coloré par le bleu d'aniline. Cette basophilie est peu marquée en revanche dans les hypophyses des sujets

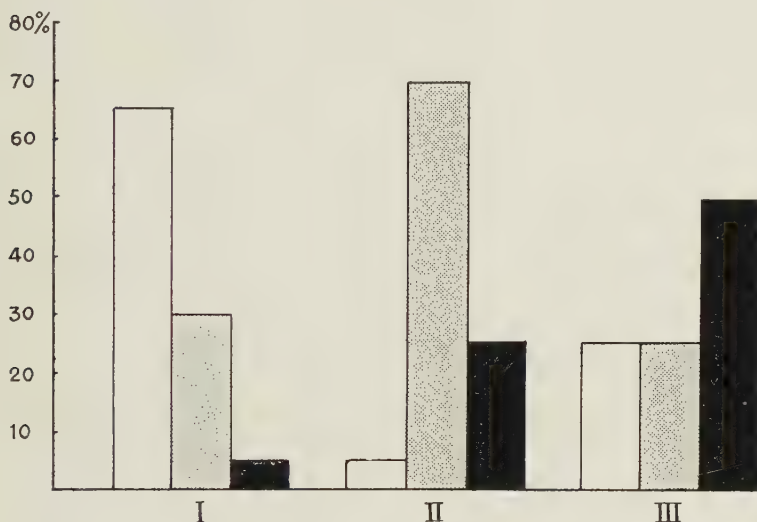


FIG. 23

Pourcentage des dipers types cellulaires du lobe principal :

- I. Chez l'animal normal ;
 - II. Chez l'animal obscuré 7 jours ;
 - III. Chez l'animal à la lumière continue sur fond blanc pendant le même temps.
- Les chromophobes sont figurées en blanc ;
 — éosinophiles — — — gris ;
 — cyanophiles — — — noir.

conservés à l'obscurité ou tués en dehors de la période d'activité sexuelle. »

Un autre histologiste, TOMASCHECK [381] a fait des observations, qui ne paraissent pas avoir retenu l'attention et qui, pourtant, nous intéressent directement. TOMASCHECK a eu l'idée d'étudier comparativement le système endocrinien des Grenouilles de race « différenciée » et « indifférenciée ». La race « indifférenciée » est la race de *plaine*, dans laquelle les femelles sont en plus grand nombre que les mâles ; la race

« différenciée » est la race de *montagne* où la proportion des sexes est égale.

TOMASCHECK a examiné une centaine d'animaux provenant de Munich, et les a comparés à un nombre équivalent d'animaux recueillis à Davos. Il a constaté entr'autres faits, que le lobe principal des animaux de montagne contenait *trois fois moins de cellules éosinophiles* que celui des animaux de plaine. Certes, cette diminution des éosinophiles pourrait être due à des facteurs, qui n'ont aucun rapport avec ceux que nous venons d'étudier; il n'en est pas moins incontestable que les animaux de montagne reçoivent à tous égards beaucoup plus de lumière que les animaux de plaine. La structure du lobe principal des Grenouilles de race « différenciée » est donc à rapprocher de celle de nos animaux illuminés, chez lesquels la diminution des éosinophiles existe, quoique beaucoup moins importante.

Pour préciser les limites des variations du rapport numérique des différents types cellulaires, j'ai effectué un certain nombre de numérations de cellules dans les différents cas envisagés. Les résultats de recherches de ce genre ne peuvent naturellement avoir de valeur que s'ils portent sur un très grand nombre de cellules; un tel travail est extrêmement long et pénible, aussi me contenterai-je de donner à titre d'indication ces chiffres provisoires.

Le graphique de la figure 23 résume les numérations faites, sur trois témoins, 3 animaux obscurés pendant sept jours, 3 animaux exposés à une lumière continue sur fond blanc pendant sept jours. La moyenne, dans chaque cas a été faite sur environ 2.500 à 3.000 cellules.

Chez l'animal normal, on trouve, en moyenne les chiffres suivants: (voir p. 35).

cyanophiles	5 %	{	chromophiles	35 %
éosinophiles	30 %			
chromophobes	65 %			

Chez l'animal obscuré, la disparition des chromophobes est presque totale et seul l'examen de nombreuses coupes permet d'en retrouver quelques-unes:

cyanophiles	25 %	{	chromophiles	95 %
éosinophiles	70 %			
chromophobes	5 %			

Chez l'animal soumis à un éclairage continu les rapports numériques se modifient de la façon suivante :

(hypo)cyanophiles	50 %	{	chromophiles	75 %
éosinophiles	25 %			
chromophobes	25 %			

Soulignons encore une fois qu'il ne s'agit pas, dans ce dernier cas, de cyanophiles véritables. Mais ces cellules ne peuvent pas non plus être considérées comme des chromophobes, étant donnés les critères que nous avons adoptés. Cependant, il n'est pas douteux, que si l'on se bornait à enregistrer une première impression on serait tenté de réunir dans un même groupe les cellules « hypocyanophiles » et les chromophobes (1); ceci correspondrait à 75 % du nombre total des éléments cellulaires, qui dominent de loin dans le champ microscopique les 25 % de petites cellules éosinophiles. Il serait donc faux de croire en présence des chiffres ci-dessus, que le lobe principal des Grenouilles illuminées renferme dix fois plus de cellules cyanophiles que le lobe principal des animaux témoins. Il n'y a absolument rien de comparable entre la basophilie véritable de la cellule cyanophile normale, et la basophilie de la cellule devant laquelle nous nous trouvons ici.

Il ne me paraît guère possible actuellement de donner un sens physiologique à ces modifications structurales et d'ailleurs, la solution de ce problème est secondaire pour le but que nous nous proposons. Il nous suffit, pour le moment, de savoir que l'aspect du lobe principal change suivant l'éclairement auquel sont soumis les animaux.

Il est peut-être plus aisé d'interpréter les variations de structure que l'on observe au niveau du lobe intermédiaire. Les Grenouilles obscurées ont une *pars intermedia* très chromophile, les Grenouilles illuminées un segment intermédiaire chromophobe.

(1) C'est ce qu'a fait ZAHL, *loc. cit.*

Comme on pouvait le prévoir, c'est au niveau de la *pars intermedia*, que se manifestent avec le plus de netteté les effets de l'obscurité et de la lumière sur l'hypophyse. Le lobe intermédiaire obscuré semble actif, mais il n'excrète pas (augmentation de la taille des cellules, augmentation de l'activité de l'extrait *alcalin*, expansion incomplète des mélanocytes); le lobe intermédiaire semble au contraire inhibé à la lumière (petites cellules avec peu ou pas d'inclusions colloïdes, contraction des mélanocytes pendant toute la durée de l'expérience, pas de modification de l'activité de l'extrait).

3° Animaux avec illumination continue sur fond noir

Jusqu'ici, emporté par l'analogie de nos travaux avec ceux de KOLLER et RODEWALD, de JORES, etc., nous nous sommes borné à opposer la structure hypophysaire des animaux obscurés à celle d'animaux, séjournant sur fond blanc avec un éclairage continu. Or, cette comparaison n'a aucun sens, et rien ne la justifie au point de vue biologique. En effet, si on peut opposer les aspects histologiques du lobe intermédiaire des animaux, l'opposition n'est plus possible au point de vue physiologique. A une *pars intermedia* chromophile correspond une véritable transformation chimique de l'interméline et une expansion moyenne des mélanocytes, tandis que le lobe intermédiaire chromophobe possède une interméline normale, sans action cependant sur les mélanocytes qui demeurent entièrement contractés sur fond blanc. On oublie aussi, que chez un animal mis à l'obscurité, on ne supprime pas seulement les excitations rétinienne, mais encore toutes les excitations lumineuses cutanées, dont on ne peut *a priori* rejeter l'intervention. D'ailleurs, si un animal à nerfs optiques sectionnés reste exposé à la lumière, la structure de son lobe principal ne change pas, et la partie neuro-intermédiaire ne prend qu'assez tardivement l'aspect que présente la partie homologue de l'animal obscuré.

Enfin, il est évident, que le réflexe opto-pituitaire doit jouer surtout lorsqu'on fait intervenir un fond noir, et logiquement, une comparaison entre les hypophyses d'animaux placés les uns sur fond blanc, les autres sur fond noir est seule

possible. C'est cette dernière série d'expériences qui m'a donné les résultats les plus nets et les plus intéressants [374].

Les animaux placés sur des fonds noirs et blancs reçoivent un éclairage nocturne, de sorte que le contraste dans les conditions d'éclairement des deux catégories de Grenouilles persiste la nuit aussi bien que le jour. Ainsi, les animaux sur fond blanc sont toujours pâles, leurs mélanocytes sont contractés, les animaux sur fond noir restent toujours sombres, leurs mélanocytes sont étalés au maximum. On peut donc admettre que dans ce dernier cas, il y a une sécrétion constante d'interméline, qui doit se traduire par des images histologiques caractéristiques au niveau du lobe intermédiaire.

J'ai fait une description détaillée de ces aspects dans la première partie de ce travail (p. 63); on y trouvera également les microphotographies qui s'y rapportent (fig. 13 et 14). Je me contenterai de rappeler ici quelques points. Les modifications de structure se limitent à la partie neuro-intermédiaire de l'hypophyse. Elles n'apparaissent que vers la fin de la deuxième semaine de l'expérience et au début de la troisième. Le phénomène essentiel est le suivant: dans ce cas et dans ce cas seulement, il m'a été possible d'observer une neurocrinie interstitielle dans l'infundibulum de la Grenouille. Cette neurocrinie, qui coïncide avec une fonte colloïde massive de la *pars intermedia*, ne peut être interprétée que comme le signe d'un hyperfonctionnement de ce lobe. La coexistence de ces deux éléments (fonte colloïde du lobe intermédiaire, neurocrinie interstitielle) dont la netteté s'affirme à mesure que l'expérience se prolonge, constitue, à mon sens, la preuve morphologique du réflexe opto-pituitaire chez la Grenouille (1).

*
* *

L'hypothèse d'une action de la lumière, sur la sécrétion hypophysaire n'a pas reçu d'emblée un accueil favorable. Il y a quelques années à peine, au moment où les recherches sur les facteurs de la mélanocinèse suggéraient cette conception, les faiblesses de cette hypothèse étaient encore si flagrantes

(1) P. FLORENTIN [136] a décrit une neurocrinie infundibulaire chez le Crapaud *obscuré*. Dans un travail récent, il confirme mes résultats sur la Grenouille [137].

que MINKIEWICZ pouvait dire: « A-t-on constaté, dans la circulation des Grenouilles, des fluctuations du taux de la pituitrine corrélatives des différentes conditions photiques et optiques, qui régissent l'exercice de la fonction mélanocinétique? A-t-on démontré une capacité d'accumulation de la substance à l'intérieur de la glande, pour qu'on puisse, par un déversement soudain et massif, expliquer les crises de la plasticité chromatobolique de résonance optique, ainsi que les poussées de l'accroissement scalaire de l'amplitude de réactions? (1) La structure histologique de la *pars intermedia* autorise-t-elle une pareille hypothèse? Et une telle explication des crises de résonance ne se trouve-t-elle pas empêchée par le fait que la voie d'élimination de l'infundine, la seule histochimiquement constatée, mène au 3^e ventricule, d'où l'infundine ne peut passer dans la circulation générale qu'au moyen d'une lente résorption.

D'autre part, pour que l'on soit autorisé de chercher le déterminisme des dits phénomènes dans la catégorie de la sécrétion posthypophysaire, il faudrait avoir dûment établi, sinon chez les Grenouilles, du moins chez un Vertébré quelconque, que cette sécrétion est effectivement réglée par des influences optiques. Tant qu'on ne l'aura pas fait, et surtout tant qu'on aura pas prouvé que le noir provoque par voie réflexe, une forte production de l'infundine et le blanc, son inhibition totale, tout moyen nous manque pour étayer le raisonnement en question ».

Nous venons de voir dans les pages qui précèdent, comment ont été écartées, peu à peu, toutes ces objections; si bien des points de détail sont à revoir, il me semble cependant, que les diverses preuves accumulées en faveur de l'existence d'un réflexe opto-pituitaire, forment un ensemble suffisamment cohérent pour emporter la conviction.

(1) MINKIEWICZ est jusqu'ici le seul à avoir constaté ce phénomène.

CHAPITRE III

LES VOIES DU RÉFLEXE OPTO-PITUITAIRE

Le réflexe opto-pituitaire ne sera complètement connu, que si nous pouvons préciser la voie qu'empruntent les neurones qui unissent le photo-récepteur (la rétine) à l'organe effecteur (l'hypophyse). Un arc réflexe peut être étudié anatomiquement ou expérimentalement et, mieux, par les deux méthodes réunies. Dans le cas présent, nous utiliserons les données anatomiques, dans la mesure où elles existent et nous essayerons de suppléer aux défaillances actuelles de la morphologie, par une étude expérimentale.

1° LA VOIE OPTO-HYPOTHALAMIQUE

Le premier neurone, — sensitif —, ne peut passer que par le nerf optique; la section de ce nerf supprime en effet, le réflexe opto-pituitaire (1).

A cette observation fondamentale, il faut ajouter les résultats de toute une série d'expériences de RODEWALD [324]. Cet auteur, après avoir établi l'action de la lumière sur l'hypophyse, montre que l'excitation lumineuse doit nécessairement passer par le nerf optique.

RODEWALD a étudié d'abord l'effet de l'énucléation sur la teneur en interméline de l'hypophyse.

L'énucléation des yeux laisse subsister l'activité mélanophoro-dilatatrice des extraits hypophysaires de Grenouilles. Mais si on pratique l'opération à l'obscurité, à une faible lumière rouge, l'extrait devient inactif au bout d'une demi-heure environ. Il semble donc que la formation d'interméline active dépende encore de l'excitation lumineuse, même après

(1) La section doit être bilatérale; la section unilatérale est inopérante.

énucléation. La lumière agirait-elle sur la *pars intermedia* par l'intermédiaire des excitations cutanées? Non, car l'obturation des yeux, avant ou après l'énucléation supprime l'action activante de la lumière. Il est donc tout à fait vraisemblable qu'après l'opération, l'extrémité périphérique du nerf optique, puisse encore être sensible à une telle excitation jusqu'au chiasma et peut-être même plus loin. C'est ce qui ressort d'ailleurs d'expériences faites par C.-I. PARHON et B. COBAN [303] chez le Coq et par BENOIT [28] sur le Canard, en étudiant les « corrélations oculo-orchitiques ».

D'autres observations de RODEWALD sont à rapporter. Par exemple, l'hypophyse est aussi activée par des excitations *non spécifiques* du nerf optique. Ainsi, la section du nerf optique entretient la production d'intermédiine active encore quatre à cinq heures après l'intervention. De plus, une excitation électrique du nerf optique, pratiquée à l'abri de la lumière, rend une activité normale aux hypophyses, inactivées par le séjour préalable des animaux à l'obscurité. Bien mieux, la quantité d'extrait actif obtenu de cette façon est grossièrement proportionnelle à l'intensité du courant d'excitation. Enfin si, sur l'animal obscuré, on excite chiniquement le nerf optique par l'acide phosphorique ou la soude caustique, on obtient aussi des extraits actifs; les extraits restent inactifs si on répète l'expérience avec une solution de Ringer.

Il ne paraît donc pas douteux que c'est bien le nerf optique qui transmet les excitations lumineuses à l'hypophyse. Mais, où vont se terminer ces fibres? Où s'articulent-elles avec le second neurone de l'arc réflexe opto-pituitaire? S'agit-il d'une voie courte opto-hypothalamique ou d'une voie longue, dans laquelle les excitations lumineuses après avoir ébranlé les centres optiques mésentencéphaliques (lobes optiques) reviendraient sur leurs pas vers l'hypothalamus au moyen de faisceaux partis de ces centres?

Récemment R. COLLIN [76] a pu faire une mise au point de cette question, mais pour les Mammifères, pour lesquels nos connaissances anatomiques sont beaucoup plus avancées. Chez ceux-ci, GREVING a décrit en 1925, sous le nom de *tractus supraoptico-thalamique*, un faisceau de fibres optiques, qui se séparent du bord dorsal du chiasma, se terminent dans

les noyaux antérieur et médial du thalamus et réalisent ainsi une connexion opto-thalamique directe. En 1935, presque simultanément, plusieurs auteurs affirment l'existence de cette liaison. ROUSSY et MOSINGER, chez le Chien et chez l'Homme, ont, sans entrer dans une description détaillée, désigné des fibres opto-hypothalamiques, sous le nom de fibres « rétino-tangentielles » et « rétino-tubériennes ». R. COLLIN en a fait une description chez le Cobaye et FREY a décrit et figuré ces fibres chez l'Homme. Enfin, en 1937, SCHARRER a de nouveau attiré l'attention sur un « système végétatif optique » [337].

Pour la Grenouille, il n'existe actuellement, aucun renseignement d'ordre morphologique sur cette question. Mais nous possédons quelques résultats expérimentaux qui plaident en faveur d'une voie opto-hypothalamique directe.

RODEWALD [324] a montré que la destruction du cerveau intermédiaire, même effectuée à la lumière, avait pour conséquence la disparition de la substance mélanophorodilatatrice de l'hypophyse.

Personnellement, j'ai essayé de me rendre compte jusqu'à quel point l'intégrité des lobes optiques était indispensable pour le fonctionnement normal du réflexe opto-pituitaire. Or, la destruction complète de ces lobes, n'influe en aucune manière sur l'ampleur et la vitesse de la mélanocinèse en fonction des variations des conditions d'éclairement: les Grenouilles opérées contractent leurs mélanocytes sur fond blanc, les étalent au maximum sur fond noir exactement comme les témoins. Mais, si les cautérisations atteignent la partie supra et rétro-chiasmatique du cerveau intermédiaire, le réflexe opto-pituitaire est troublé. On peut donc admettre que les voies de ce réflexe n'empruntent que l'étage inférieur du cerveau intermédiaire, l'hypothalamus, et qu'elles s'articulent directement ou par un neurone intercalaire très court, avec les voies hypothalamo-hypophysaires.

2° LA VOIE HYPOTHALAMO-PITUITAIRE

Cette dernière partie de l'arc réflexe opto-pituitaire est mieux connue au point de vue morphologique. Nous l'avons déjà examinée en étudiant l'innervation hypothalamique de

l'hypophyse de la Grenouille. Je rappelle ici qu'on a décrit un *tractus hypothalamo-hypophyseus* (RÖTHIG) ou encore faisceau « rétro-optique pituitaire » (WEINBERG).

L'expérimentation vient confirmer ces données anatomiques. Dès 1924, HOUSSAY et UNGAR [197], chez la Grenouille, GIUSTI et HOUSSAY [160] chez le Crapaud, ont pratiqué des lésions infundibulaires par piqûre ignée. Il s'agissait alors pour ces auteurs d'étudier comparativement les effets de la lésion infundibulaire et de l'hypophysectomie. Ce n'est qu'accessoirement qu'ils ont noté, à cette époque, un *noircissement* passager de la peau des animaux après piqûre infundibulaire.

En 1926 SCHURMEYER [343] a, le premier, cherché à exciter les nerfs infundibulo-hypophysaires par un traumatisme. Il en note le retentissement sur le fonctionnement hypophysaire, en prenant comme témoin l'état des mélanocytes. La piqûre infundibulaire provoque, en effet, très rapidement, dans le délai de 10'-15', une mélanophoro-dilatation qui dure quelques heures. Ce noircissement se produit encore après section de la moelle cervicale. SCHURMEYER rapporte donc ce phénomène à une sécrétion de substance hypophysaire dans la circulation générale sous l'influence de l'excitation traumatique de l'infundibulum. D'autres auteurs ont depuis retrouvé ces résultats; de plus, ils ont pu montrer que la présence du lobe neuro-intermédiaire était indispensable: après hypophysectomie totale la piqûre infundibulaire ne provoque plus l'expansion de mélanophores alors que cette réaction se produit encore après la suppression du lobe principal.

Dans ces expériences, ainsi que dans celles que j'ai faites au début de mes recherches, les piqûres étaient très superficielles et les lésions peu importantes. J'ai pratiqué dans la suite de véritables sections de l'infundibulum qui entraînent une séparation presque complète de l'hypophyse et des centres diencephaliques. La mélanophoro-dilatation persiste alors jusqu'à ce que l'on sacrifie la Grenouille. De légères fluctuations d'intensité se produisent parfois, mais j'ai vu une Grenouille présenter, 62 jours après l'intervention, un état d'expansion des mélanocytes exactement semblable à celui d'un

témoin, maintenu pendant le même temps sur fond noir. Il y a donc là des animaux, chez lesquels la voie hypothalamo-pituitaire est censée être interrompue, et qui présentent des troubles profonds et persistants du réflexe opto-pituitaire. C'est dans ces conditions, que j'ai observé des modifications histologiques importantes au niveau du lobe neuro-intermédiaire.

Je possède actuellement des coupes sériées de cerveaux de Grenouilles, qui ont subi, selon les cas, une section infundibulaire 1 à 62 jours auparavant. Ces cerveaux ont été fixés au Bouin saturé d'acide picrique et les coupes colorées par les méthodes histologiques usuelles.

Les résultats de cette étude ont déjà fait l'objet d'une communication préliminaire [372] au Congrès des Anatomistes à Marseille (1937), où j'ai également montré mes préparations. Celles-ci mettent en évidence la topographie et l'étendue des lésions. La section est toujours pratiquée à distance de l'hypophyse, surtout des lobes latéraux, et loin des chiasma. Dans ces conditions seulement, les modifications observées dans la partie neuro-intermédiaire de l'hypophyse, peuvent être rapportées à la suppression d'une action trophique du faisceau hypothalamo-pituitaire.

Les modifications histologiques s'observent à partir du premier jour après l'intervention; elles deviennent particulièrement nettes entre le cinquième et le septième jour. Puis surviennent des remaniements importants et probablement définitifs du lobe nerveux et aussi de la *pars intermedia*.

La première modification, visible dans les 24 heures, est une importante surcharge du lobe nerveux par une substance présentant les affinités tinctoriales de la colloïde. Entre les sections de capillaires dilatés existent de fines et très nombreuses gouttelettes d'une substance hyaline, sans structure, se colorant plus ou moins intensément par le bleu de méthyle ou le vert lumière. Souvent les gouttelettes confluent et forment des flaques. Cette surcharge du lobe nerveux se traduit sur les coupes par une nette augmentation de sa surface de section. Dès ce moment, on est également frappé par l'accroissement du nombre de noyaux dans le lobe nerveux. On verra plus loin toute l'importance de cette constatation. Les autres

parties de l'hypophyse réagissent aussi. L'épaississement du plancher infundibulaire contient de très fines gouttelettes de colloïde, surtout périvasculaires. Le lobe intermédiaire est très basophile et présente à la surface de contact avec le lobe nerveux, une fonte colloïde massive.

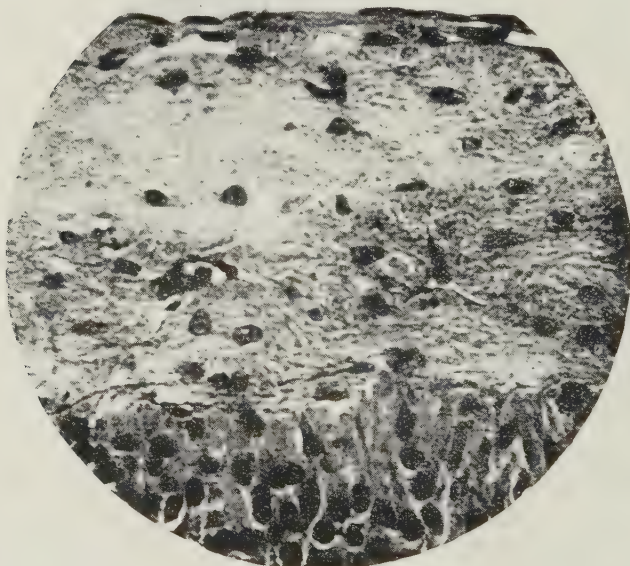


FIG. 24

Lobe nerveux d'une Grenouille témoin. Les sections de capillaires sont à peine visibles; les noyaux sont rares. A la partie inférieure de la préparation, une portion du lobe intermédiaire.

Fix. Bouin; col. Hémat. érythrosine, vert lumière. Gross.: 400 diam.

(Microphoto: P. FLORENTIN, — Lab. d'Hist. Fac. Méd., Nancy)

Les jours suivants, l'attention est surtout attirée par les très nombreux noyaux du lobe nerveux. Ces noyaux, de formes très diverses, sont d'abord très inégalement répartis. Ils sont particulièrement nombreux au contact du lobe intermédiaire, tandis qu'ils sont encore plus rares dans le reste du lobe nerveux. La répartition deviendra d'ailleurs vite uniforme les jours suivants. Les éléments au contact de la *pars*

intermedia diffèrent assez nettement des autres par leur aspect; tandis que les uns sont turgescents, déformés, irrités, les autres paraissent au repos. Tout se passe, comme si les noyaux proches du lobe intermédiaire, étaient excités par une sécrétion provenant de ce dernier. De la frontière neuro-

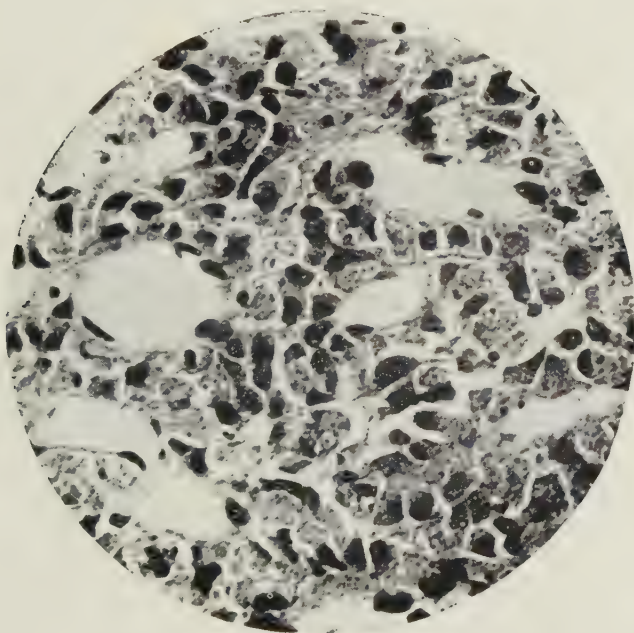


FIG. 25

Lobe nerveux d'une Grenouille fixé 6 jours après une lésion infundibulaire. La surface de section est considérablement augmentée. Les lumières des vaisseaux sont béantes; le tissu du lobe nerveux est envahi par de nombreux macrophages.

Fix. Bouin; col. Hémat. érythrosine, vert lumière. Gross.: 400 diam.

(Microphoto: P. FLORENTIN. — Lab. d'Hist. Fac. Méd., Nancy)

intermédiaire, les signes d'irritation gagnent peu à peu tous les noyaux du lobe nerveux.

La provenance de ces nombreux noyaux nouveaux, n'est pas complètement éclaircie. Il me semble cependant que l'on doit admettre une origine multiple. La transformation sur place de certains histiocytes existants à l'état normal dans le lobe nerveux me paraît possible. Néanmoins

l'absence de figures de multiplication et le très grand nombre d'éléments nouveaux apparaissant en fort peu de temps, m'ont fait rechercher s'il n'existait pas une infiltration active d'éléments extérieurs au lobe nerveux. J'ai trouvé, en effet, quelques images assez nettes qui m'ont suggéré un envahissement du lobe nerveux à partir de ses enveloppes méningées, et il est vraisemblable, que ces éléments d'origine différente, aient en commun un caractère névroglique.

Ces éléments, plus grands que ceux que l'on trouve habituellement dans la *pars nervosa*, pauvres en chromatine, contiennent un ou deux nucléoles et s'entourent d'une auréole cytoplasmique extrêmement mince. Assez rapidement, le cytoplasme d'abord finement granuleux de ces éléments augmente; il se charge d'inclusions ayant les caractères de la colloïde, en même temps que la quantité de colloïde interstitielle diminue; en un mot, ces éléments présentent les caractères de macrophages. Ce processus est très intense surtout entre le cinquième et septième jour (fig. 24, 25, 26). Les macrophages augmentent de volume, certains entrent en caryocinèse. Peu à peu, vers le huitième jour, quelquefois plus tôt, les macrophages présentent des altérations: les noyaux sont rejetés à la périphérie, ils sont déformés, rétractés, parfois pycnotiques, les inclusions du cytoplasme se fondent souvent en une seule masse: le macrophage semble dégénérer. Cette nécrose atteint peu à peu tous les éléments phagocytaires et le lobe nerveux présente alors les vastes plages d'une véritable plasmolyse. Au dix-huitième jour les phagocytes ont disparu et, du lobe nerveux il ne subsiste plus qu'une trame vide, à l'exception de quelques noyaux pycnotiques. C'est sur la vue de telles images, que j'ai envisagé, un instant, la possibilité d'une dégénérescence du lobe nerveux. Cette idée avait encore été fortifiée par la lecture des travaux de FISCHER, W.-R. INGRAM et S.-W. RANSON [132] d'une part, de BROERS [54] d'autre part.

Les premiers ont vu chez le Chat, après destruction des deux noyaux supra-optiques, une importante atrophie du lobe postérieur, ainsi que des modifications au niveau du lobe intermédiaire. Le second a fait des constatations analogues chez le Chien.

Chez la Grenouille, de nouvelles recherches avec des méthodes de colorations spécifiques, seront nécessaires pour pouvoir affirmer la dégénérescence du lobe nerveux, après section infundibulaire. Après la troisième semaine, en effet, l'aspect de ce lobe change de nouveau, des noyaux extrêmement nom-

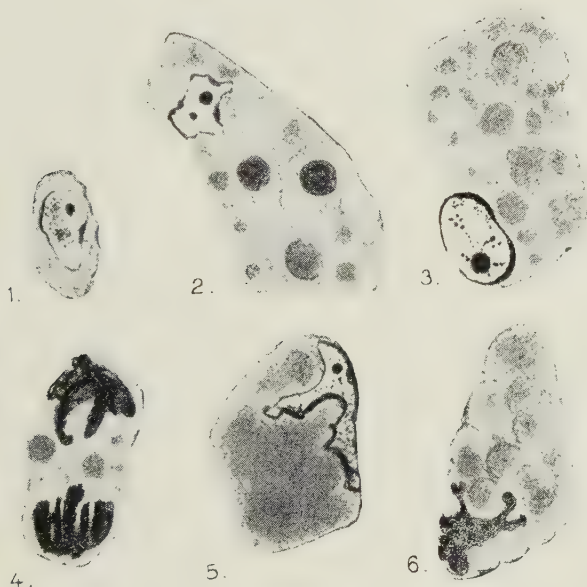


FIG. 26

Divers stades d'évolution des macrophages.

1. Jeune macrophage; peu de cytoplasme; pas d'inclusions.
 2. et 3. Macrophages présentant de nombreuses inclusions colloïdes.
 4. Mitose d'un macrophage renfermant des inclusions.
 5. et 6. Macrophages en voie de dégénérescence, noyaux rejetés à la périphérie et extrêmement déformés.
- Fix. Bouin. Col. 1, 2, 3, 4, Trichromique de Cajal; 5 et 6, Hémat. érythrosine, vert-lumière. - Immersion au 1/2, ocul. Leitz 10.

breux réapparaissent et cette fois, il semble que les remaniements qu'on observe soient définitifs, puisqu'ils persistent encore deux mois après l'intervention.

Le lobe intermédiaire présente lui aussi quelques altérations: toutes les cellules proches du lobe nerveux présentent

des modifications : leur cytoplasme contient de nombreuses et volumineuses vacuoles. Ces modifications peuvent se voir dans certaines conditions physiologiques, mais elles sont ici d'une intensité anormale. Elles existent encore 62 jours après le début de l'expérience.

En résumé, la lésion infundibulaire provoque rapidement une très abondante sécrétion de colloïde. Celle-ci est résorbée par une phagocytose à laquelle participent des éléments cellulaires qui normalement n'ont pas de propriétés macrophagiques. Ce phénomène est accompagné d'une transformation complète et sans doute définitive du lobe nerveux de l'hypophyse, dont les modifications retentissent sur la partie intermédiaire.

Je n'ai pas trouvé dans la bibliographie d'observation analogue. Il faut cependant noter, qu'en 1935 un élève de HOUS-SAY, LASCANO-GONZALES [266], signale chez le Crapaud des infarctus hypophysaires à la suite de lésions infundibulaires. Mais il s'agit là, de lésions centrales du lobe principal. On observe dans ce cas des lésions destructives jusqu'au septième jour, suivies d'une réparation et d'une résorption du tissu glandulaire qui restent incomplètes au bout d'un mois. La lésion ne dépasse pas le lobe principal; les lobes nerveux et intermédiaire sont respectés et LASCANO-GONZALES estime que ces lésions sont d'origine ischémique.

Il est facile de voir que ces observations se distinguent de la précédente par plus d'un point; c'est sans doute dans la différence du matériel d'étude et de la méthode d'intervention qu'il faut chercher l'origine de la divergence de nos résultats; mais, même si les conditions expérimentales étaient absolument comparables, je ne pourrais me ranger entièrement à l'avis de LASCANO-GONZALES. Ce dernier rapporte, en effet, toutes les modifications observées à des lésions vasculaires, surtout artérielles. Celles-ci sont naturellement inévitables au cours d'une telle intervention et elles constituent un facteur important dans la genèse des lésions. Cependant dans nos expériences, il y a certainement plus. On ne saurait, en effet, négliger les autres lésions tissulaires et il se pourrait que l'accumulation vraiment impressionnante de la colloïde dans le lobe nerveux soit due à une simple interruption mécanique

de son cheminement. Et n'est-il pas légitime, pour expliquer les modifications histologiques constatées, d'envisager à côté des lésions vasculaires, l'éventualité des lésions nerveuses? La rupture d'équilibre que constitue toujours pour un tissu une énervation partielle ou complète s'ajoutant à l'accumulation insolite de colloïde dans le lobe nerveux pourraient être des facteurs capables de réveiller dans certaines cellules voisines un pouvoir phagocytaire latent.

Enfin, n'est-il pas significatif, que les troubles du réflexe opto-pituitaire, nous montrent justement, qu'après section de l'infundibulum, l'hypophyse des Grenouilles opérées se comporte exactement comme une glande greffée, c'est-à-dire dépourvue de toute régulation nerveuse (1).

Les traumatismes de l'infundibulum (piqûres, section), l'excitation électrique (KARLUS et PECZENIK [231]), stimulent l'intermédino-sécrétion. Cet effet implique une action à distance dont la transmission ne peut être assurée que par un nerf. Le faisceau nerveux infundibulaire constitue le nerf effecteur de l'arc réflexe opto-pituitaire dont le neurone sensitif passe par le nerf optique.

*
**

La connaissance de la voie opto-hypothalamo-pituitaire chez la Grenouille, nous permet-elle d'interpréter tous les résultats expérimentaux? Il semble bien que non. En effet, la section du nerf optique, n'aboutit pas aux mêmes troubles du réflexe opto-pituitaire, que la section de l'infundibulum. Dans le premier cas, on assiste à une expansion *moyenne* du mélanocyte, dans le second à une expansion *complète*. Tout se passe comme si, en l'absence des excitations transmises par la voie optique, l'innervation hypothalamique de l'hypophyse était dominée par d'autres excitations, dont nous ignorons encore totalement l'origine et la nature.

(1) Une glande énervée continue à sécréter suivant un rythme particulier. H. HERMANN, tout récemment, y a de nouveau insisté à propos de la surrénale (« Le comportement de la glande médullo-surrénale énervée - Données expérimentales »), *Presse Médicale*, n° 85, 1938.

De leur côté, KELLER, NOBLE et HAMILTON [233] ont noté une augmentation de l'activité cellulaire de l'hypophyse du Chien après séparation de la glande de l'hypothalamus.

CHAPITRE IV

ACTION DE LA LUMIÈRE SUR LA SURRÉNALE

Nous venons de voir dans les chapitres précédents de nombreuses preuves morphologiques et physiologiques de l'existence d'un réflexe opto-pituitaire chez la Grenouille. Il ressort des faits que nous avons exposés, que certaines conditions d'éclairement, une faible intensité de la lumière réfléchie (fond noir) stimulent la sécrétion d'interméline, et provoquent ainsi l'expansion des mélanocytes. Cette expansion dure aussi longtemps que les conditions d'éclairement demeurent favorables.

Quand ces conditions ne sont plus réalisées, surtout si on remplace les Grenouilles sur un fond blanc, les mélanocytes se contractent progressivement et très lentement (voir p. 121). On connaît assez mal — nous l'avons déjà souligné souvent, — le mécanisme physiologique de cette contraction, et, si nous essayons de nous en faire une représentation, nous pouvons faire appel à plusieurs explications.

Dans une première hypothèse, on attribue la contraction à la diminution, à la disparition même, de l'interméline circulante, par suite de l'inhibition de la sécrétion hypophysaire. Dans cette éventualité, les phases alternatives de stimulation et d'inhibition d'une seule glande suffiraient à expliquer l'expansion des mélanocytes (mouvement actif) et la mélanophorocontraction (mouvement passif).

Nous en serions réduit à cette interprétation, si nous ne connaissions pas certains facteurs capables de provoquer une mélanophorocontraction active: le système nerveux sympathique et l'adrénaline. Nous nous aventurons ici sur un terrain encore peu solide. La possibilité d'intervention du sym-

pathique dans la régulation physiologique de la mélanocinèse doit encore rester, entourée de nombreuses réserves. L'introduction de l'adrénaline dans le mécanisme mélanophoroconstricteur, nous oblige à recourir à une nouvelle hypothèse. Si la substance mélanophoroconstrictive, joue bien de rôle que nous lui supposons, son action s'opposera graduellement à l'action mélanophorodilatatrice de l'interméline; l'effet de l'adrénaline deviendra de plus en plus net, à mesure que celui de l'interméline disparaîtra. Ce résultat pourrait correspondre à un simple démasquage de l'adréalinémie normale, mais il faut cependant envisager aussi la possibilité d'une augmentation de l'adréalinino-sécrétion. Le seuil efficace de l'adrénaline dans la mélanophoroconstriction est donc nécessairement déterminé, ou par les variations de l'activité hypophysaire elle-même, ou encore par le facteur qui règle l'interméline-sécrétion, c'est-à-dire la lumière.

Nous ne possédons que de très rares documents à ce sujet, et, si nous avons actuellement quelques raisons de supposer que l'adréalinino-sécrétion peut, elle aussi, varier sous l'influence des conditions d'éclairement, rien ne nous permet de choisir, entre l'hypothèse d'une action photo-surrénalienne directe, ou secondaire à l'inhibition hypophysaire.

En 1937, R. COLLIN, Th. FONTAINE et L. HENNEQUIN ont publié, les premiers, des recherches sur « la teneur en adrénaline des surrénales de la Grenouille dans diverses conditions d'éclairement » [88]. Les auteurs ont « réalisé quinze séries d'expériences portant chacune sur trois Grenouilles ayant séjourné dans l'enceinte biophotométrique de 21 à 72 heures, de manière à pouvoir examiner chaque fois et parallèlement, une Grenouille obscurée, une Grenouille claire sur fond blanc et une Grenouille noire sur fond noir. La source lumineuse est constituée par une ampoule électrique située au centre de l'enceinte circulaire; les animaux se trouvant placés à égale distance de cette source, la quantité de lumière reçue par eux, évalué en millivolts à l'aide d'une cellule photo-électrique placée à 45° sur le plancher de l'enceinte, était de 0 pour les Grenouilles obscurées, de 7 mv. pour les Grenouilles sur fond blanc et de 4 mv. pour les Grenouilles sur fond noir...

Pour ne pas avoir à disséquer les surrénales, les deux reins de chaque animal étaient broyés dans un petit mortier et additionnés de 2 cm³ de liquide de Tyrôde. Cet extrait était comparé par la technique de l'intestin isolé de Cobaye, dont les mouvements étaient enregistrés par le myographe de Gautrelet, à l'activité d'une solution d'adrénaline au 160 millionième.

Dans les conditions indiquées, l'activité des surrénales sur l'intestin isolé, s'est révélée la plus grande chez les animaux obscurés, la plus faible chez les Grenouilles claires sur fond blanc avec une situation intermédiaire pour les Grenouilles noires sur fond noir.

Dans les quinze séries d'expériences, les Grenouilles obscurées ont manifesté la plus forte teneur en adrénaline, 11 fois sur 15, soit dans 73 % des cas, chiffre qui est en bon accord avec les données de KOLLER et RODEWALD, qui ont constaté l'inactivation mélanophorique de l'hypophyse dans 78 % des cas.

Dans les mêmes expériences, les Grenouilles éclairées sur fond blanc ont manifesté la plus faible teneur en adrénaline 13 fois sur 15, soit dans 86 % des cas. Les Grenouilles noires ont occupé la place intermédiaire 9 fois sur 15 (60 %), la première place 4 fois sur 15 (26 %) et la dernière 2 fois sur 15 (13 %) ».

Au point de vue duquel nous nous plaçons, la teneur des surrénales en adrénaline chez les Grenouilles obscurées est secondaire; mais, il me paraît au contraire primordial, que dans 86 % des cas, 13 fois sur 15, l'animal sur fond noir, possède des surrénales qui contiennent plus d'adrénaline que l'animal sur fond blanc. Deux interprétations sont possibles pour cette importante constation.

1° Chez une Grenouille placée sur fond blanc, la production d'adrénaline pourrait être inhibée.

2° On pourrait admettre que les surrénales secrètent plus d'adrénaline que normalement et que l'on assiste à une sorte d'épuisement de la glande. C'est sans doute cette dernière manière de voir qu'il faut adopter: la lumière inhibe l'hypophyse des animaux sur fond blanc et doit permettre ainsi une hyperadrénalino-sécrétion, de même que chez le Chien, l'hy-

pophysectomie provoque une hypersécrétion d'adrénaline (KÉPINOV).

Les expériences de HASAMA [170] plaident également en faveur de cette dernière hypothèse. Cet auteur a enregistré les variations du potentiel électrique, qui se produisent au niveau de la surrénale de la Grenouille quand on éclaire le corps de l'animal. Les expériences sont faites à l'obscurité sur *Rana nigromaculata*, en prenant comme témoin de la sécrétion d'adrénaline le pâlissement de l'animal et l'étalement de la frange pigmentaire de la rétine. A l'obscurité totale, l'électrogramme est représenté par une ligne horizontale, c'est-à-dire que la différence de potentiel entre l'électrode active, placée sur la surrénale, et l'électrode négative placée sur la peau, est constante. A la lumière du jour on constate sur cette ligne quelques irrégularités, qui d'après HASAMA, pourraient être interprétées comme la traduction de variations spontanées de l'adrélinosécrétion. Si la Grenouille obscurée est brusquement éclairée avec une lumière artificielle d'intensité suffisante, on constate une déviation monophasique; la courbe redevient horizontale 10'-20' après le début de l'éclairement, en même temps que la contraction des mélanocytes commence. Bien que l'éclairement persiste, la courbe rejoint sa valeur primitive, mais les modalités de la décroissance sont diverses et HASAMA a parfois noté une décroissance diphasique.

A quoi attribuer cette variation négative? HASAMA discute plusieurs possibilités.

La variation négative pourrait être due tout d'abord à la contraction des fibres lisses des vaisseaux de l'organe qu'on explore; mais une injection de 0 cm³ 5 de BaCl² à 1 %, qui paralyse ces fibres n'entrave aucunement la variation de potentiel. Ce phénomène pourrait encore dépendre d'une augmentation du débit circulatoire. Or, celui-ci peut être obtenu à coup sûr par l'inhalation de nitrite d'amyle, ou mieux encore, par injection de 1 cm³ de cette substance dans la veine abdominale. Cette préparation de l'animal ne modifie pas non plus les caractères de l'électrogramme. Force nous est donc de rapporter la variation négative à une augmentation de l'adrélinosécrétion de la surrénale. HASAMA

invoque encore en faveur de sa thèse, les arguments suivants: tout comme la lumière, dont l'action provoque en plus la variation négative, l'injection d'adrénaline, l'excitation électrique des surrénales, ont pour conséquence une contraction des mélanocytes et un étalement du pigment rétinien. La cautérisation des surrénales, au contraire, empêche tout mouvement de la frange pigmentaire de la rétine et dilate les mélanocytes. La phase d'électro-négativité traduirait donc réellement une adrénalino-sécrétion.

L'argumentation de HASAMA est très séduisante; malheureusement le même auteur a fait plus tard un raisonnement absolument comparable tendant à prouver l'existence d'une intermédino-sécrétion de l'hypophyse à l'obscurité [171], ce qui est manifestement faux et contredit par tous les autres observateurs.

CHAPITRE V

INFLUENCE DE LA LUMIÈRE SUR LES RYTHMES PHYSIOLOGIQUES

Après avoir étudié l'action de la lumière sur une fonction neuro-endocrinienne précise, il m'a semblé que je ne pouvais quitter le sujet sans aborder la question plus générale, de l'influence de la lumière sur certains rythmes internes. Dans ce cas, ce sont des causes cosmiques qui provoquent les variations de l'éclairement des organismes : succession du jour et de la nuit, variations saisonnières de la durée et de l'intensité de l'insolation. Je serai donc amené à examiner rapidement, d'une part, le rythme nycthéméral, d'autre part, certains rythmes saisonniers. A ces questions biologiques se rattachent directement des problèmes de pathologie et de thérapeutique, qui, encore peu connus et peu étudiés en France, ont tout de même cessé d'être, je crois, du domaine de l'anticipation.

I. — RYTHME NYCTHÉMÉRAL

Le problème du rythme nycthéméral nous ramène immédiatement aux corrélations opto-pituito-mélanocytiques. Nous savons, déjà, en effet, que ce rythme se reflète au niveau du mélanocyte de la Grenouille (voir p. 119), notion qu'il est bon de ne pas perdre de vue au cours d'une expérience d'interprétation délicate.

Le rythme nycthéméral du mélanocyte est assez bien connu. En général, les auteurs ont conclu à une contraction nocturne et une expansion diurne du chromatophore. Parmi les auteurs qui ont récemment étudié le phénomène, citons PAULI [308^{bis}] qui a essayé d'en préciser les modalités sur des larves de Salamandre et sur un Poisson, le Vairon.

Les larves de Salamandre sont noires dans la journée (expansion des mélanocytes) et pâles la nuit (contraction des mélanocytes). La suppression prolongée de la lumière laisse subsister néanmoins le rythme nycthémeral, c'est-à-dire que,

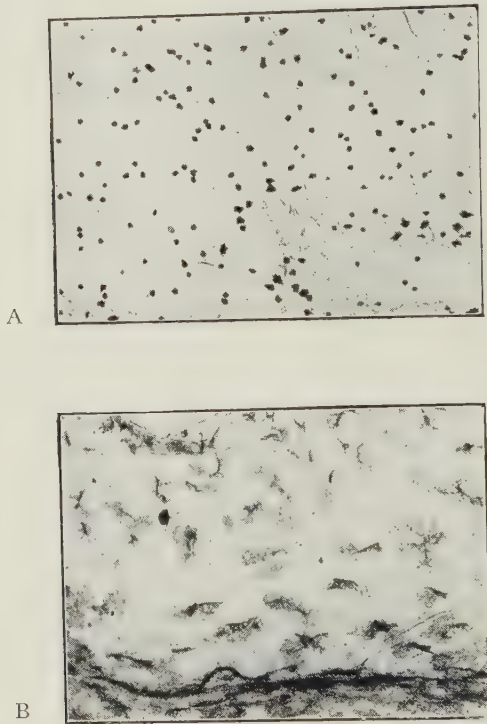


FIG. 27

Peau étalée de Têtard.

A. — Animal après trois jours d'obscurité complète; mélanocytes contractés.

B. — Animal à la lumière sur fond blanc; mélanocytes étalés.

(Le mélanocyte étalé est formé en réalité par trois ou quatre mélanocytes contigus)

malgré le séjour à l'obscurité, les mélanocytes présentent pendant la durée du jour une tendance à l'expansion. Ce phénomène ne dure que quelques jours, et si l'expérience se prolonge les mélanocytes s'étalent et gardent cette position.

Inversement, un éclaircissement continu finit par amener une contraction des mélanocytes. Si de telles larves, dont le rythme nycthéméral est troublé par l'un ou l'autre moyen, sont replacées dans des conditions normales, le rythme normal reparait, mais au bout de quelques jours seulement. On peut également « inverser » le rythme nycthéméral en éclairant les larves pendant la nuit et en supprimant la lumière pendant le jour. Ce rythme inversé est moins net que le normal, et si on prolonge l'expérience, il disparaît. Il ne serait donc pas entièrement lié chez ces larves aux variations des conditions d'éclaircissement.

Une remarque s'impose à propos de ces conclusions de PAULI: les larves d'Amphibiens ne constituent pas un matériel idéal pour ce genre de recherches. En effet, d'une façon générale on peut dire que, chez les larves d'Amphibiens, le rythme nycthéméral est considérablement troublé par l'action *directe* de la lumière sur le mélanocyte. Cela ressort déjà des expériences fort anciennes de BABAK [15], sur des larves d'Amblystomes, sur des Têtards de *Rana fusca*, de *Rana esculenta* et de *Hyla*. Cet auteur a constaté la contraction du mélanocyte dès que l'on met les larves à l'obscurité, et une expansion des mélanocytes à la lumière. L'extirpation des yeux n'intervient d'aucune façon dans ces changements (voir fig. 27).

D'ailleurs, dans ses expériences sur le Vairon adulte, PAULI a retrouvé la liaison étroite habituelle du rythme nycthéméral du mélanocyte et des variations des conditions d'éclaircissement.

Chez la Grenouille, le rythme nycthéméral du mélanocyte a été étudié, entre autres, par MINKIEWICZ [292]: « Dans les conditions d'éclairage diffus du jour, ce rythme consiste en un éclaircissement nocturne de la livrée, dû à une rétraction de la mélanine et en son rembrunissement diurne, dû à une expansion du pigment. Le rythme nycthéméral s'exerce indépendamment de la couleur du fond sur lequel l'animal séjourne ». Il faut remarquer que ce rythme du mélanocyte (réaction *primaire* de HOGBEN et SLOME) est le plus souvent masqué, par les effets du réflexe opto-pituitaire. Suivant HOGBEN et SLOME ce rythme persiste pendant des semaines

à l'obscurité et il serait indépendant des excitations transmises par les nerfs périphériques. VILTER, qui a étudié le rythme nycthémeral chez l'Axolotl, a au contraire signalé (voir COLLIN [88^{bis}]) sa suppression à la suite d'une section de la moelle cervicale. J'ai noté sa disparition immédiate chez la Grenouille après hypophysectomie ou une section infundibulaire, sa disparition tardive après section des nerfs optiques.

*
* *

A côté du rythme nycthémeral du mélanocyte, encore étroitement lié au réflexe opto-pituitaire, nous connaissons dans la série animale bien d'autres fonctions organiques qui semblent dépendre d'une façon ou d'une autre, du nycthémère: par exemple, la thermorégulation, l'élimination urinaire, la sécrétion gastrique ou hépatique de l'animal à jeun, etc. Nous n'oublions pas les interprétations classiques de l'origine de la périodicité de ces fonctions; mais, en présence de certaines données nouvelles, nous sommes amenés à admettre que les explications anciennes devront être révisées et que les variations nycthémerales de l'éclairement sont capables, là aussi, de jouer un rôle (1).

Ainsi, BURCHNARD et KAYSER [55] ont essayé de déterminer l'origine du rythme nycthémeral chez le Pigeon: « On supprime chez le Pigeon, les excitations visuelles soit par destruction au thermocautère de la chambre antérieure et du vitré, le télencéphale laissé intact, soit en plaçant l'animal pendant plusieurs semaines à l'obscurité complète. Ces expériences montrent que l'on peut ainsi supprimer ou inverser le rythme nycthémeral déterminé dans les conditions du métabolisme de base. Ce rythme aurait donc son origine dans l'activité des analyseurs visuels ».

Le rapprochement que nous avons fait de ces recherches avec les nôtres, n'est donc nullement forcé; il se justifie même, comme nous allons le voir, non seulement par l'homo-

(1) Au cours de l'impression de ce travail a paru une revue générale de P.-E. MORHARDT sur le « rythme nycthémeral », *Presse médicale*, n° 103, p. 1903, 1938. On y trouvera un certain nombre de références bibliographiques de travaux qui envisagent la question du point de vue clinique.

logie du photo-récepteur, mais encore semble-t-il, par celle de l'organe effecteur. JORES [212] a, en effet, montré, par des expériences sur le Lapin et sur l'Homme, que ce n'est pas l'activité musculaire qui modifie ce qu'on appelle le rythme nycthémeral, mais bien l'hormone mélanophorotrope, l'interméline.

La possibilité de passer sans transition, du problème des corrélations opto-pituito-mélanocytiques chez la Grenouille, à la régulation du rythme nycthémeral chez l'Homme, la perspective de retrouver dans cette dernière question, le même mécanisme et la même hormone hypophysaire, sont certes, des faits suffisamment nouveaux, pour qu'on s'attende à quelques réserves. Celles-ci s'adressent cependant, plus à l'idée directrice qui semble avoir présidé à ces recherches qu'aux résultats eux-mêmes. En effet, la fonction chromatophorodilatatrice de l'interméline ne peut se manifester que chez les espèces animales pourvues de chromatocytes doués de mouvements d'expansion et de contraction. Or, l'interméline a été mis en évidence dans l'hypophyse de toute la série des Vertébrés, dont la très grande majorité n'a pas de chromatocytes mobiles. Il fallait donc se résoudre à admettre, ou bien que la fonction chromatocinétique de l'interméline était une fonction contingente et que la signification réelle de cette hormone nous échappait, ou bien que l'interméline des Oiseaux et des Mammifères ne jouait aucun rôle physiologique. Bien peu de biologistes peuvent se résigner, même aujourd'hui, à cette dernière éventualité; et, en lisant pour la première fois les remarquables travaux de JORES, j'ai eu l'impression qu'obéissant à cette idée préconçue, il tenait à faire jouer, à tout prix, un rôle à cette hormone, là où, en l'absence de chromatocytes mobiles, sa présence paraissait superflue. C'est ainsi que l'auteur assigne à l'interméline une double fonction:

1° Elle interviendrait dans l'adaptation de l'œil à l'obscurité (1);

2° Elle déterminerait le rythme nycthémeral.

(1) Une controverse à ce sujet entre JORES [208 et 218] et BUSCHKE [57] n'est pas terminée.

JORES [218], dans un article récent, exprime d'ailleurs clairement: « qu'il est difficile de concevoir, que l'organisme qui travaille en général de façon si économique, s'offre ici le luxe de produire une hormone qui n'a plus de fonction » (« Es ist schlecht vorstellbar, dass der sonst so ökonomisch arbeitende Organismus sich hier den Luxus der Bildung eines Hormons leistet das keine Funktion mehr hat »). Je n'ai pas besoin de dire, que je ne saurais souscrire à une telle argumentation et que je préfère m'incliner devant des arguments positifs que JORES semble avoir pu apporter effectivement en faveur de son hypothèse.

JORES seul ou en collaboration (JAECKEL, dissertation inaugurale ROSTOCK, 1935) a effectué de nombreux dosages de l'hormone mélanophorotrope dans le sang humain. La quantité de l'hormone circulante est loin d'être constante au cours du nycthémère: elle est particulièrement abondante la nuit; elle atteint entre 22 h. et 24 h. une valeur double de celle qu'elle atteint dans la journée de 10 h. à 22 h. Partant de ces constatations, JORES a alors essayé de déterminer dans quelle mesure ces variations n'étaient pas seulement un épiphénomène, mais constituaient la cause même des modifications humorales du nycthémère. Dans ce dessein, de l'interméline pure est injectée dans la journée à des Lapins normaux. Cette intervention provoque chez les animaux, un abaissement de la température, une diminution de la leucocytose, une élévation du sucre sanguin, bref des modifications, qui se voient normalement pendant la nuit. De plus, de même que la cautérisation des yeux du Pigeon supprime le rythme nycthéral mesuré dans les conditions du métabolisme de base, de même que l'ablation des yeux trouble le rythme nycthéral des mélanocytes des Poissons et des Amphibiens, de même l'occlusion des paupières chez le Lapin fait disparaître les variations nycthérales de la température et de la glycémie.

Enfin, certains malades amaurotiques présenteraient des troubles analogues; de plus, le volume de leurs urines du jour et de la nuit serait identique, le poids spécifique de ces urines invariable.

Au cycle nycthéral de l'interméline s'opposent les

variations de l'adrénalinémie (v. EULER et HOLMQUIST). L'adrénalinémie atteint un maximum vers 18 h. et un minimum entre 2 h. et 4 h. de la nuit [190]. Nous retrouvons là, une fois de plus, une présomption en faveur d'un antagonisme physiologique intermédino-adrénalinique.

L'activité diurne serait ainsi placée sous le signe du sympathique, tandis que la nuit verrait une prépondérance du vague accompagnée d'une augmentation de toutes les sécrétions posthypophysaires.

Mais laissons de côté pour l'instant ces considérations un peu théoriques, et revenons aux modifications de la glycémie au cours du rythme nycthéméral. Il y a quelques années déjà, FORSGREN [140] a pu montrer, en se servant de méthodes histologiques, que la teneur en glycogène du foie du Lapin varie indépendamment des repas; la phase assimilatrice du foie est nocturne, la phase sécrétoire diurne. La bile, a un rythme d'élimination exactement inverse. Même chez l'Homme, FORSGREN a remarqué qu'en cas de fistule vésiculaire, le maximum d'excrétion survenait dans l'après-midi, sans liaison avec les repas. Les graisses du foie paraissent suivre le même rythme que la bile; entre elles et le glycogène existe aussi un certain antagonisme (HOLMGREN).

Le rythme de la fonction glycogénique du foie va retentir naturellement sur la glycémie. Nous savons déjà que celle-ci atteint, chez le sujet normal, un maximum vers 4 h. du matin et un minimum au début de l'après-midi (1). Cette notion prendra toute sa valeur chez un malade, présentant des troubles de la glycorégulation, chez le diabétique. Nous allons essayé de montrer sur cet exemple précis, comment une meilleure connaissance du rythme nycthéméral peut nous permettre de concevoir une thérapeutique du diabète plus physiologique et partant plus efficace.

La courbe glycémique du diabétique est avant tout caractérisée par un écart très important entre le maximum nocturne et le minimum diurne. L'allure générale de la courbe subsiste même chez le malade à jeun. « Le taux de la glycémie du matin diminue pendant les dernières heures de la matinée et les premières heures de l'après-midi. Au contraire, il

(1) Ceci n'est pas absolu et a été contesté par certains.

existe une ascension relativement brusque du taux du sucre sanguin durant la fin de la nuit, vers 3 à 5 heures du matin. La glycémie du matin, à jeun, est en règle générale, la plus élevée de la journée. Ces observations sont confirmées par tous les auteurs qui se sont intéressés aux modifications de la glycémie pendant le nycthémère (HATLEHOL, A. LANGE et I. SCHLOSS, SEYDERHELM et OESTREICH). Il semble même que, chez les grands diabétiques, l'ascension de la glycémie au cours de la nuit soit plus marquée que chez les diabétiques légèrement atteints » (1).

A ces variations de la glycémie correspondent aussi, comme les cliniciens l'avaient déjà remarqué il y a très longtemps, des variations de la glycosurie, l'élimination urinaire du sucre étant plus élevée le matin que dans la soirée (VAN NOORDEN, PETRÉN). De l'ensemble de ces observations, nous pouvons dégager les conclusions suivantes :

Les taux de la glycémie et de la glycosurie varient chez le diabétique à jeun, même si nous n'intervenons pas en administrant de l'insuline.

La gravité d'un diabète ne s'apprécie pas seulement par la valeur de la glycémie à jeun, mais encore par l'importance des écarts entre le maximum et le minimum de la glycémie au cours du nycthémère.

La répartition des hydrates de carbone du régime du diabétique doit se faire de façon inégale, la plus grande part devant être réservée au repas de midi.

Enfin, une autre conclusion s'impose : un diabétique n'est pas également sensible à l'insuline à tout moment de la journée. Ce dernier point avait d'ailleurs déjà été acquis par la pratique médicale. En effet, les manifestations hypoglycémiques graves à la suite d'une injection d'insuline ne surviennent que rarement dans la matinée, alors qu'elles sont fréquentes dans l'après-midi. L'injection d'une dose d'insuline assez faible, faite avant le repas de midi a donné quelques fois des incidents à MARTIN et SCICLOUNOFF, FORSGREN au

(1) E. MARTIN et F. SCICLOUNOFF, *Presse Médicale*, n° 96, p. 1936, 1934. Voir aussi R. BOULIN, Le diabète sucré in *Encyclop. méd. chir.*; Traitement hormonal des hyperglycémies, *Rapports Journées Médicales Internationales*. Bailière et fils, Paris, 1937.

contraire, a pu, sans constater d'accidents sérieux, donner des quantités considérables d'insuline dans les premières heures de la journée, sans les faire suivre d'un repas. L'importance de ces faits pour l'insulinothérapie ne peut échapper. Classiquement, par crainte des accidents hypoglycémiques, on recommande de pratiquer les injections d'insuline avant les repas de midi et du soir. Cette posologie est absolument illogique. Vers midi, le taux de la glycémie, même chez le diabétique, a une tendance à diminuer. C'est donc qu'à ce moment de la journée, l'organisme produit une certaine quantité d'insuline, ou diminue la glycémie par un autre mécanisme physiologique. Or, il paraît rationnel de s'attaquer à l'hyperglycémie, au moment où son taux indique que le mécanisme régulateur est débordé, c'est-à-dire le matin, de très bonne heure, avant le petit déjeuner. Certes, en pratique, cela n'est pas aussi simple. D'une part on a signalé que certains diabétiques pouvaient présenter non un maximum matinal, mais vespéral de la glycémie; d'autre part, dans la mesure où le diabète s'améliore, les oscillations de la glycémie deviennent moins importantes et la répartition et le dosage des injections d'insuline devient plus délicate. La méthode impose donc une connaissance précise et une surveillance étroite de l'évolution de la courbe glycémique au cours du traitement, petits inconvénients à côté d'avantages réels. Chez certains malades par exemple, dont la glycosurie persiste malgré de fortes doses d'insuline, on peut réussir à la supprimer en avançant simplement l'heure de la première injection d'insuline. Il y a peu de temps, j'ai personnellement observé un résultat de ce genre.

Il s'agissait d'un malade âgé, athéromateux, atteint d'un diabète simple, sans dénutrition, avec une glycémie à jeun de 2 gr. 75. Sa faible tolérance aux hydrates de carbone rendait impossible un traitement uniquement par restriction alimentaire et le malade recevait, avec un régime assez sévère, jusqu'à 80 unités d'insuline par jour. Malgré cette thérapeutique, la glycosurie n'avait disparu qu'après plus de deux mois de traitement. Au moment où je vis le malade pour la première fois il ne recevait plus que 60 unités d'insuline, mais la glycosurie avait réapparu. En laissant le malade exactement

au même régime, je fis pratiquer les 30 unités d'insuline de la première injection journalière à 7 heures du matin au lieu de 11 heures. Dès le deuxième jour, après cette modification, la glycosurie disparaît; depuis, on a pu baisser progressivement la dose d'insuline, et le malade ne reçoit plus que 20 unités le matin à jeun, et 15 unités dans la soirée. La glycémie se maintient aux environs de 1 gr. 30, et si la glycosurie reparait de temps en temps ce n'est plus qu'à l'état de traces. Le malade, par cette simple modification de la posologie, a donc été équilibré et cela grâce à une dose bien inférieure à la dose antérieurement inefficace.

Il ne faut pas oublier non plus, que l'injection de grosses quantités d'insuline, à une heure arbitraire de la journée, n'est peut-être pas sans inconvénient pour les autres glandes endocrines. Ces glandes, qui ont un rythme sécrétoire propre, pourraient souffrir à la longue, d'une méthode thérapeutique par trop antiphysiologique. Ne serait-ce pas là, une explication possible des insulino-résistances partielles secondaires, comme on peut en voir après un traitement insulinique longtemps prolongé? D'ailleurs, l'ignorance du rythme nycthéméral de la glycémie devient particulièrement dangereuse, si on utilise les nouvelles préparations d'insuline à effet prolongé et retardé. Les préparations de protaminates d'insuline et de zinc ont un maximum d'action d'environ 12 à 18 heures après la piqûre. Il est donc évident que celle-ci ne peut être faite à n'importe quelle heure de la journée; il faudra s'astreindre à la pratiquer de telle sorte que son action maximum coïncide avec la phase d'hyperglycémie nocturne, entre 4 h. et 6 h. du matin.

La netteté de l'intervention du rythme nycthéméral sur la glycorégulation a paru suffisamment convaincante pour qu'on en trouve quelques échos dans des travaux récents sur la thérapeutique du diabète.

Mais, la question de cette intervention se pose également pour d'autres mécanismes régulateurs et pour d'autres glandes endocrines. Elle mérite de retenir l'attention. L'application d'un traitement endocrinien, n'imposerait-il pas, pour être efficace, un certain respect du rythme nycthéméral de la glande déficiente? Les recherches sur le cycle ovarien par

exemple, nous ont déjà appris qu'il fallait prescrire la folliculine et la lutéine à certaines périodes du cycle, qu'il était absurde et dangereux de prescrire ces hormones à contre-temps. Peut-être aussi, mesurerons-nous un jour toute l'absurdité qu'il y a à administrer certaines hormones à n'importe quel moment du nyctémère. Le problème se pose aussi bien pour l'opothérapie stimulatrice, que pour l'opothérapie substitutive; je suis persuadé pour ma part, que la solution de cette question deviendra sans tarder une des principales préoccupations de l'endocrinologiste.

II. — RYTHMES SAISONNIERS

Les rythmes saisonniers peuvent se manifester chez les animaux, soit par une activité générale plus grande à certaines époques de l'année, soit par une reprise cyclique de certaines activités particulières, comme l'activité sexuelle. C'est le problème de l'activité sexuelle saisonnière, que nous allons examiner rapidement.

Les recherches faites au cours de ces dernières années ont complètement bouleversé nos conceptions sur cette question. D'abord mis sur le compte d'une activité musculaire plus grande, d'une augmentation de la température, de changements de nourriture, la reprise de l'activité sexuelle est également rapportée aujourd'hui aux variations saisonnières de la durée du jour solaire et de l'intensité de l'éclairement.

A ces recherches s'attachent les noms de ROWAN, MARSHALL, BISSONETTE, BENOIT et d'autres. Récemment J. BENOIT a consacré deux importants mémoires au problème du déterminisme de l'activité sexuelle saisonnière chez les Oiseaux [27] et [28]. Nous y renvoyons pour le détail et les renseignements bibliographiques, et nous nous bornerons ici à résumer ces remarquables travaux.

*
* *

« Par ses variations cycliques régulières au cours de l'année, écrit BENOIT, et par sa diminution progressive de la région équatoriale vers les pôles, la lumière est le facteur

externe qui caractérise le plus les saisons et les climats. Malgré ces propriétés suggestives, les biologistes n'étudient que depuis peu les rapports possibles de cet agent externe avec les phénomènes sexuels. Les éleveurs connaissaient cependant depuis longtemps la possibilité de prolonger l'activité reproductrice de la volaille et de l'amener à pondre au cours de la saison froide en lui administrant pendant la nuit quelques heures de lumière supplémentaire. Toutefois, on expliquait couramment ce résultat en disant que les Oiseaux pouvaient ainsi prendre plus de mouvement et surtout absorber plus de nourriture.

Le premier, ROWAN (1925) s'attaqua sérieusement à ce problème. Etudiant la cause des migrations du Junco (*J. hyemalis*), il montra que sa migration printanière, vers le Nord, était le résultat d'une certaine « impulsion » déclenchée par l'entrée en activité des glandes génitales et que cette stimulation des gonades était elle-même déterminée par l'accroissement progressif de la longueur du jour. En augmentant au moyen de lampes électriques la durée de l'éclairement diurne de 5 minutes par jour, ROWAN obtint la croissance et la maturation des glandes génitales du Junco en hiver, au moment de l'année auquel elles sont, dans la nature, au repos complet. Mais cette action de la lumière ne serait pour ROWAN nullement spécifique. L'allongement de l'éclairement entraînerait seulement une augmentation de l'exercice musculaire et du métabolisme qui, à son tour, exciterait le développement des gonades ».

Il devait appartenir à BISSENETTE [36] de montrer en 1931, sur l'Étourneau (*Sturnus vulgaris*) que l'action de la lumière était absolument indépendante de l'activité musculaire, et que ce facteur agissait sur le cycle génital de ces Oiseaux en fonction de son intensité d'une part, en fonction de la qualité du rayonnement d'autre part. Rapportons brièvement l'essentiel de ces travaux. Six lots de 12 Étourneaux mâles sont soumis à un éclairage supplémentaire d'une intensité respective de 10, 15, 25, 40, 50 et 60 watts : un autre lot est soumis à l'éclairage maximum (60 watts) et subit de plus un « exercice forcé », tandis que les autres lots restent au repos. L'éclairage de 15'-20' par nuit au début va en augmen-

tant pour atteindre jusqu'à 6 heures, puis on maintient cette durée jusqu'à la fin de l'expérience. Ces périodes d'éclairement supplémentaires s'ajoutent à la longueur décroissante des jours du 9 au 21 décembre, puis à la longueur croissante des jours jusqu'au 27 janvier. Les animaux sont ensuite sacrifiés, 34, 44, 79 jours après le début des expériences et comparés à des témoins soumis au même régime alimentaire, mais sans éclairage supplémentaire. L'état des testicules est vérifié histologiquement. Toutes les intensités d'éclairement utilisées ont eu pour conséquence d'activer considérablement l'évolution testiculaire, amenant le développement complet de la spermatogenèse en 44 jours. Des différences assez importantes sont notées dans l'ampleur de la réaction en fonction de l'âge des animaux. Nous reviendrons sur ce point à propos des expériences de BENOIT.

Dans l'ensemble, les effets augmentent avec l'intensité de l'éclairement jusqu'à 40 watts; puis l'effet maximum obtenu une intensité plus élevée n'ajoute rien. L'augmentation de l'éclairement, par des lampes électriques accélère donc l'évolution saisonnière du testicule et est capable de remplacer l'action de la lumière solaire.

Dans une seconde série d'expériences BISSENETTE [39] a comparé les effets respectifs à l'intensité d'éclairement égale, des diverses radiations du spectre visible. Au début du traitement, la lumière blanche paraît produire l'activation la plus intense; puis vient la lumière rouge, la lumière verte paraissant avoir un effet légèrement inhibiteur. Mais après 33 jours, les individus exposés à la lumière rouge dépassent ceux exposés à la lumière blanche; l'évolution des testicules des oiseaux exposés à la lumière semble complètement inhibée. Seuls les individus à la lumière rouge atteignent la phase terminale de la spermatogenèse; les autres n'y arrivent que si on diminue la durée de leur éclairage. Enfin, la lumière blanche retarde la régression testiculaire, qui succède habituellement à la spermatogenèse, la lumière verte l'accélère.

Les résultats de J. BENOIT, sur le Canard domestique sont encore plus précis. L'auteur s'est également efforcé d'éclaircir le mécanisme physiologique déclenché par l'inter-

vention de la lumière; il y a réussi par une analyse remarquable et ses recherches ont marqué un tournant décisif dans nos connaissances sur le déterminisme des régulations photo-endocriniennes. BENOIT aboutit aux conclusions suivantes:

« Une forte diminution de la lumière du jour (séjour dans une pièce sombre) entraîne, chez les sujets qui ont commencé à subir son action au début de l'année, un ralentissement très accentué de la croissance testiculaire déjà commencée. La lumière solaire joue certainement, par son augmentation quotidienne après le solstice d'hiver, un rôle important dans la reprise sexuelle saisonnière du Canard.

L'administration de lumière artificielle provenant d'ampoules électriques usuelles à des sujets mâles impubères entraîne un développement très rapide et important de leurs glandes génitales. Des sujets témoins, conservés dehors à la lumière naturelle automnale ou dans une pièce chauffée recevant la lumière du jour, ne présentèrent pendant ce temps aucune croissance testiculaire. Le volume des testicules peut, dans les cas favorables, décupler en dix jours et augmenter de 60 à 80 fois en 20 jours. Au cours de leur croissance, ces organes peuvent passer de l'état de repos à la maturité complète en 12 à 15 jours. Du point de vue histologique, ce mûrissement est caractérisé par une évolution particulièrement rapide de la différenciation des petites cellules végétatives des tubes sexuels en éléments de Sertoli et par l'entrée en activité, également rapide, du tissu interstitiel et notamment des cellules interstitielles glandulaires. Et l'on obtient donc enfin de compte, le tableau complet d'une puberté sexuelle précoce.

La Cane impubère réagit de la même manière, quoique avec moins de rapidité. En 4 à 5 semaines l'éclairement artificiel peut activer des sujets à ovaire infantile et les amener à pondre des œufs qui paraissent très normalement constitués.

L'âge joue un rôle important dans la réponse des testicules à la lumière. Les sujets trop jeunes sont insensibles ou ne réagissent que lentement.

La réponse testiculaire n'obéit pas à une loi de « Tout ou Rien », mais elle est fonction de facteurs quantitatifs. Quatre semblables facteurs ont pu être mis en évidence. La vitesse de l'évolution testiculaire est tout d'abord accrue, jusqu'à un certain point, par l'augmentation de l'intensité et de la durée de l'éclairement. Elle est également accélérée par le fait de l'accroissement quotidien progressif d'une durée initiale donnée d'éclairement. Elle l'est encore très manifestement par le fractionnement d'une quantité journalière donnée de lumière en petites doses répétées. Lorsqu'un éclairage passager a déclenché l'activité du mécanisme gonadostimulant, celle-ci continue à se réaliser pendant un temps qui est supérieur à la durée de l'éclairement lui-même. Lorsqu'on prolonge l'action de la lumière pendant une longue période, les gonades, après s'être développées, présentent une régression spontanée, malgré la continuation de l'éclairement ».

En collaboration avec L. OTT, BENOIT a observé un fait déjà signalé par BISSONNETTE: en dehors de la quantité de lumière intervient sa qualité [30]. « A égalité d'énergie lumineuse, les diverses radiations composantes de la lumière blanche sont très inégalement actives sur le mécanisme gonadostimulant du Canard impubère. Le développement testiculaire maximum paraît être assuré par les rayons de la région spectrale rouge-orangée. Les rayons bleus l'affectent à peine. Les rayons du proche infra-rouge utilisé n'ont exercé aucune influence gonadostimulante ». BENOIT et OTT n'ont pas constaté d'action inhibitrice de la lumière verte.

Le deuxième mémoire de BENOIT [28] nous ramène une fois de plus à un réflexe opto-pituitaire ou du moins, — la question n'est pas résolue définitivement, — à une action de la lumière sur l'hypophyse.

« Un éclairement artificiel intense de tout le corps, hormis la tête, n'entraîne aucun développement des gonades. L'éclairement de la région oculaire seule, stimule fortement le développement des testicules. Ni la section des nerfs optiques, ni l'énucléation des globes oculaires n'empêchent l'activation rapide et complète des gonades par la lumière artificielle.

L'éclairement localisé de l'hypophyse entraîne une forte gonadostimulation. Le masquage de cet organe et de la région voisine, supprime ou diminue l'effet de la lumière. Il est probable que la lumière exerce son action en stimulant profondément, soit l'hypophyse elle-même, soit un organe voisin, moteur de l'hypophyse (1).

En l'absence de préhypophyse, l'administration de lumière artificielle n'exerce pas la moindre action stimulante sur les gonades. La préhypophyse joue donc dans ce phénomène le rôle d'un organe intermédiaire indispensable.

Les préhypophyses de Canards implantées à des Souris femelles impubères se montrent plus actives lorsque les sujets sont en activité sexuelle que lorsqu'ils sont au repos automnal. Ces résultats plaident en faveur de l'existence d'un cycle fonctionnel de l'hypophyse au cours de l'année, cycle qui conditionnerait celui de l'activité génitale...

Le cycle sexuel saisonnier du Canard serait contrôlé par un mécanisme complexe, dans lequel jouerait au moins un facteur externe caractéristique du changement des saisons (lumière) et plusieurs facteurs internes liés au fonctionnement hypophysaire ».

*
* *

Des observations tout à fait superposables ont été faites sur des Mammifères, ayant une activité sexuelle saisonnière comme le Furet (BISSENETTE, HILL et PARKES), le Mulot (BAKER et RANSON), le Porc-épic (ALLANSON et DEANESLEY). Il s'agit là semble-t-il de cas d'espèces, car tous les

(1) BENOIT a pu se rendre compte « que les rayons lumineux de grande longueur d'onde pénètrent par la fenêtre oculaire, à travers l'œil et même au travers des paupières closes, jusqu'à certaines régions du centre de la tête et jusqu'à l'hypophyse elle-même ». Cette possibilité de pénétration profonde n'exclut pas dans les conditions normales une action physiologique de la lumière transmise par la rétine. — La rédaction de ce travail était achevée lorsque BENOIT a publié une nouvelle note sur le rôle de l'œil dans l'action de la lumière sur l'hypophyse [29] ; il admet actuellement que ce rôle est possible. En dehors des arguments que lui fournissent ses résultats expérimentaux, l'attitude réservée de BENOIT se justifie par le fait que l'innervation hypothalamique ne paraît pas intéresser le lobe antérieur de l'hypophyse, lobe qui est précisément en cause ici, puisqu'il sécrète les principes gonadotropes.

Mammifères à cycles génitaux saisonniers ne répondent pas à l'excitation lumineuse.

La question, de l'activation endocrinienne par la lumière se pose de manière très différente, chez les Mammifères à activité sexuelle continue. Le peu que nous en savons, ne cadre guère avec ce que nous avons vu jusqu'ici. En effet,

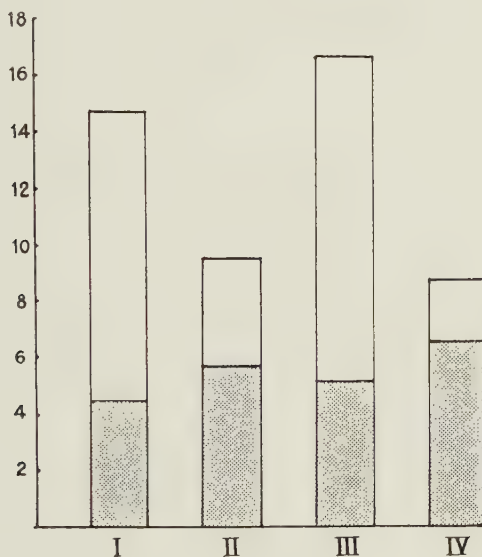


FIG. 28

Nombre respectif de cycles ovariens complets et incomplets de la Souris dans différentes conditions expérimentales (figure empruntée à KIRCHHOFF).

I. Animaux à l'obscurité complète;

II. Animaux à l'obscurité complète, plus 2 heures d'U.V. par jour;

III. Animaux exposés à une lumière rouge continue;

IV. Témoins.

(Durée de l'expérience: 165 jours; en ordonnée, le nombre de cycles; en blanc, les cycles courts, complets; en gris, les cycles longs, incomplets).

la lumière intense semble inhiber l'activité des glandes génitales, en particulier des ovaires. On sait que le cycle ovarien comprend une phase folliculaire qui se termine par l'ovulation, suivie d'une phase de lutéinisation, qui rétrocede dès le début de la menstruation. Les choses se passent ainsi lorsque le cycle est complet; mais il peut arriver que la phase de

lutéinisation manque par suite d'une absence d'ovulation. On admet que ces cycles incomplets correspondent chez la femme par exemple, aux cycles ovariens prépubertaires et à ceux du début de la ménopause. Ils peuvent aussi se voir chez la femme en pleine maturité sexuelle; ils sont alors d'origine pathologique. Ils seraient la cause des aménorrhées transitoires, un ou plusieurs cycles ovariens incomplets s'intercalant entre deux cycles normaux.

Les mêmes phénomènes s'observent chez d'autres Mammifères:

KIRCHHOFF [234] a examiné des milliers de frottis vaginaux chez la Souris, animal chez lequel il existe des cycles ovariens longs de 10 à 12 jours, et des cycles courts de 4 à 6 jours. Ces recherches ont montré que les cycles longs étaient des cycles ovariens incomplet sans ovulation.

KIRCHHOFF a alors essayé de voir quelle était l'influence de l'éclairement sur le nombre respectif de cycles complets et incomplets au cours d'un laps de temps donné. Les expériences sont faites sur quatre groupes d'animaux: le groupe I séjourne à l'obscurité complète; le groupe II reste aussi à l'obscurité, mais reçoit pendant 2 heures par jour de la lumière ultra-violette; le groupe III est exposé nuit et jour à une forte lumière rouge; le groupe IV sert de témoin. La durée de l'expérience est de 165 jours. Le graphique ci-joint (fig. 28), emprunté à KIRCHHOFF, résume ses observations. Les animaux du groupe I et surtout du groupe III présentent une activité ovarienne ininterrompue (« eine pauslose Ovarialtätigkeit »). Le groupe IV, témoin présente des animaux chez lesquels le nombre des cycles incomplets dépasse très largement celui des cycles complets.

KIRCHHOFF rapproche alors ses constatations de celles de HARTMANN chez une femelle de singe (*Macacus rhesus*). Cette femelle présente des cycles ovariens de 28 à 30 jours; mais des biopsies et des autopsies ont démontré que les cycles d'hiver diffèrent considérablement des cycles d'été: pendant les mois d'été, il n'y a que des cycles incomplets, il n'y a pas d'ovulation. Un phénomène très analogue paraît être la cause de l'aménorrhée transitoire des jeunes filles. Si on compare en effet, toutes les statistiques faites sur la période

de début de cette affection, on constate que dans la très grande majorité des cas, le commencement remonte à la fin du printemps et au début de l'été. Dans certaines statistiques, on note que le nombre d'aménorrhées ayant débuté au cours du seul mois de juillet est égal à celui des aménorrhées qui surviennent pendant les trois mois d'hiver. Il y a là, semble-t-il, plus qu'une simple coïncidence (1).

Remarquons enfin, que les essais thérapeutiques entrepris par KIRCHHOFF, à la suite de ses expériences sur l'animal, paraissent avoir été très encourageants. En traitant par les radiations rouges, des dysménorrhées, des hypoplasies génitales primitives ou secondaires, l'auteur a obtenu des améliorations rapides: les règles se régularisent, l'aménorrhée disparaît. Certains cas de stérilité bénéficieraient également de cette thérapeutique.

Il est, cela va sans dire, trop tôt encore pour juger le principe et les résultats d'une méthode qui devra subir l'épreuve du temps. Mais des recherches de ce genre ne peuvent laisser indifférent; elles nous apporteront peut-être un jour, l'explication de tant de contradictions et d'obscurités qui encombrant actuellement l'endocrinologie clinique.

(1) Ces faits sont en contradiction avec ceux signalés par LLEWELLYN [274]. Cet auteur rapporte que les femmes Esquimaux présentent, pendant la durée de la nuit polaire, une diminution de la libido et un arrêt des règles.

CHAPITRE VI

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES ET CONCLUSIONS

Ce travail constitue une mise au point des questions que soulève l'étude de la pigmentocinèse chez la Grenouille. L'analyse expérimentale du déterminisme des mouvements du mélanocyte a été entreprise par de nombreux auteurs avec des méthodes très diverses : observations biologiques, recherches pharmacodynamiques et endocrinologiques. L'ensemble des résultats permet aujourd'hui d'envisager l'existence de corrélations opto-pituito-mélanocytiques.

Dans le mécanisme physiologique de l'expansion et de la contraction du mélanocyte interviennent, en effet, un facteur extérieur, la lumière, et des facteurs internes endocriniens et nerveux. Chez une Grenouille normale, le facteur extérieur « photique » détermine, à chaque instant, l'équilibre des facteurs internes : l'hypophyse, la surrénale et le système nerveux végétatif.

On sait depuis très longtemps que la Grenouille change de teinte suivant la « couleur » du fond sur lequel elle vit. Mais les différences de « couleur » du fond ne paraissent jouer que dans la mesure où cette couleur absorbe une plus ou moins grande quantité de l'énergie lumineuse incidente. Les fonds de « couleur » claire provoquent la contraction du mélanocyte, les fonds de « couleur » sombre ont pour conséquence une expansion de la cellule pigmentaire. Pour un éclaircissement donné, on obtient le maximum de contraste dans la teinte des animaux, en les plaçant respectivement sur des fonds blancs et noirs. Ces deux sortes de fonds diffèrent entre eux par l'intensité de la lumière qu'ils réfléchissent. A une lumière réfléchie intense (fond blanc) correspond la contraction du mélanocyte ; l'expansion de la cellule pigmen-

taire est déterminée, au contraire, par une lumière réfléchie de faible intensité (fond noir). D'ailleurs, en plaçant des Grenouilles au-dessus d'un miroir à inclinaison variable, on obtient un maximum d'éclaircissement de la peau, quand la position du miroir est telle qu'il réfléchit le maximum de lumière. Ainsi placés sur un fond de lumière réfléchie, les animaux pâlisent beaucoup plus que sur un fond blanc: c'est dire que chez une Grenouille normale, seule l'intensité de la lumière réfléchie règle l'état du mélanocyte.

La lumière réfléchie n'agit pas directement sur la cellule pigmentaire; elle n'intervient dans la pigmentocinèse que par une voie détournée, en réglant la sécrétion du lobe intermédiaire de l'hypophyse. L'expérimentation a permis de préciser ce point. Certaines interventions suppriment chez les animaux la faculté de changer de teinte en fonction des conditions d'éclairement: la section bilatérale des nerfs optique ou l'énucléation d'une part, l'hypophysectomie totale d'autre part.

Après section des nerfs optiques, le mélanocyte présente, au bout de quelques jours, un aspect comparable à celui qu'il prend à l'obscurité totale, c'est-à-dire une position d'expansion ou de contraction « moyennes ».

L'hypophysectomie a pour conséquence immédiate la contraction persistante du mélanocyte, qui conserve cependant sa sensibilité aux excitations directes et pharmacodynamiques. L'existence d'un réflexe, où la rétine jouerait le rôle de photorécepteur, l'hypophyse celui d'organe effecteur, paraît donc être une réalité. Tout se passe, comme si une excitation totale et intense de la rétine (fond blanc) inhibait la sécrétion d'interméline, tandis qu'une excitation faible et partielle (fond noir) la favoriserait.

Malgré les tentatives de certains auteurs (HOGBEN et SLOME, VILTER), il ne nous paraît pas possible actuellement de préciser les territoires rétiens dont l'excitation correspondrait respectivement à la stimulation et à l'inhibition de la sécrétion de l'hormone.

L'expérimentation permet aussi d'imaginer la voie suivie par le réflexe « opto-pituitaire ». Le premier neurone — sensitif — de cet arc réflexe, ne semble pouvoir passer que par

le nerf optique. Ce neurone peut s'articuler avec l'innervation hypothalamique de l'hypophyse de deux manières :

- 1° directement (ou bien par un court neurone intercalaire);
- 2° par une voie récurrente venant des lobes optiques.

Mais la suppression des lobes optiques n'entraînant pas celle du réflexe « opto-pituitaire », on peut penser que ce réflexe n'emprunte que des voies de l'étage hypothalamique du cerveau intermédiaire. Pour ce qui est du neurone effecteur de cet arc réflexe, il correspond à l'innervation infundibulaire de la *pars intermedia*. La piquûre de l'infundibulum (SCHURMEYER), son excitation électrique (KARPLUS et PECZENIK), provoquent une hypersécrétion passagère du lobe intermédiaire. La section de l'infundibulum énerve complètement ce lobe qui se comporte alors comme une glande greffée.

La variations des conditions d'éclairement entraînent au niveau de la *pars intermedia* des modifications physiologiques qui se traduisent par des changements de l'aspect histologique de ce lobe. Chez une Grenouille placée sur un fond blanc et soumise à un éclaircissement continu, le lobe intermédiaire apparaît plus chromophile; chez une Grenouille placée sur un fond noir on note au contraire une fonte colloïde masse du lobe intermédiaire au contact du lobe nerveux et surtout une neurocrine infundibulaire interstitielle. Ces dernières images deviennent de plus en plus nettes, à mesure que la durée de l'expérience augmente. C'est là, une preuve morphologique de l'existence d'un réflexe « opto-pituitaire ».

La connaissance d'une voie opto-hypothalamo-pituitaire ne permet pas cependant d'expliquer tous les faits observés. La section des nerfs optiques provoque, en effet, une expansion « moyenne » du mélanocyte, tandis que la section des nerfs infundibulaires provoque une expansion totale. Il apparaît donc, qu'en l'absence d'excitation d'origine rétinienne, l'innervation hypothalamique de l'hypophyse est dominée par d'autres excitations, desquelles nous ignorons encore tout. Cela nous oblige à accorder une grande importance à l'action de la glande surrénale, voire du système nerveux sympathique sur la mélanocinèse. La cautérisation des deux surrénales abolit l'action du réflexe « opto-pituitaire », en

provoquant une expansion persistante des mélanocytes. De plus, la teneur en adrénaline des surrénales de Grenouille semble varier en fonction des conditions d'éclairement (COLLIN, HENNEQUIN et FONTAINE). Il est très possible que l'adrénaline joue pour la contraction du mélanocyte le même rôle que l'interméline pour l'expansion. De nouvelles recherches sur ce sujet, ainsi que sur l'action du système nerveux sympathique sont encore nécessaires.

*
* * *

Si après avoir analysé les corrélations opto-pituito-mélanophoriques, nous cherchons à nous faire une idée d'ensemble sur la question, nous sommes amené à classer les divers facteurs mélanocinétiques dans trois catégories (voir tableau fig. 29).

Dans un premier groupe se classent les conditions expérimentales de la contraction du mélanocyte: hypophysectomie, lumière réfléchie intense (fond blanc), injections d'adrénaline, excitation électrique des surrénales, excitation du sympathique; dans un deuxième groupe seront rassemblés les facteurs de la mélanophorodilatation: greffe d'hypophyse, exposition à lumière réfléchie de faible intensité (fond noir), section de l'infundibulum, surrénalectomie, injection d'interméline, piqûre de l'infundibulum, section du sympathique. Enfin le troisième groupe comprendra les causes qui déterminent l'expansion ou la contraction « moyenne » du mélanocyte: l'obscurité totale, la section des nerfs optiques ou l'énucléation.

Si on veut bien se borner, en première approximation, à n'envisager que les états extrêmes du mélanocyte, une hypothèse assez simple, permet dans la grande majorité des cas, de rendre compte du mécanisme physiologique du passage de la contraction extrême à l'expansion complète: l'antagonisme interméline-adrénalinique. lui-même dominé par un facteur extérieur: la lumière.

Mais cette explication ne permet plus d'interpréter l'action de l'excitation ou de la section d'un nerf sympathique, pas plus qu'elle ne permet de comprendre l'état du mélanocyte à

CONDITIONS EXPÉRIMENTALES	ÉTAT DES MÉLANOCYTES	DURÉE DE LA RÉACTION	OBSERVATIONS ET INTERPRÉTATIONS
Hypophysectomie	Contraction du mélanocyte	Réaction durable	Augmentation de l'adrénaline circulante
Lumière réfléchie intense (fond blanc)	<i>id.</i>	<i>id.</i>	
Injection d'adrénaline	<i>id.</i>	Effet passager	
Excitation électrique des surrénales	<i>id.</i>	<i>id.</i>	
Excitation d'un nerf sympathique	<i>id.</i>	<i>id.</i>	Augmentation du tonus sympathique local.
Grefte d'hypophyse	Expansion du mélanocyte	Réaction durable	Augmentation de l'intermédine circulante
Lumière réfléchie de faible intensité (fond noir)	<i>id.</i>	<i>id.</i>	
Section de l'infundibulum	<i>id.</i>	<i>id.</i>	
Surrénalectomie	<i>id.</i>	<i>id.</i> (?)	
Injection d'intermédine	<i>id.</i>	Effet passager	Diminution du tonus sympathique local.
Piqûre de l'infundibulum	<i>id.</i>	<i>id.</i>	
Section d'un nerf sympathique	<i>id.</i>	<i>id.</i>	
Obscurité complète	Etat intermédiaire du mélanocyte; expansion ou contraction moyenne	Réaction durable avec de légères variations	
Section du nerf optique	<i>id.</i>	Réaction progressive jusqu'à l'équilibre	<i>id.</i> (?)
Enucléation de l'œil	<i>id.</i>	<i>id.</i>	<i>id.</i> (?)

Fig. 29

l'obscurité complète ou après exclusion opératoire de la rétine.

Dans le premier cas, nous sommes obligés de faire appel à des facteurs locaux, dans le second, contraint à faire intervenir une modification complexe de l'équilibre neuro-endocrinien.

Dans les expériences sur le sympathique, seules les variations locales du tonus sympathique peuvent expliquer les effets observés. Ce n'est pas dire que le système nerveux sympathique n'intervienne que dans ce cas. Nous sommes même prêt à accepter l'idée que les variations du tonus sympathique jouent, dans une certaine mesure, au cours de chaque mélanophoroconstriction et de chaque mélanophorodilatation. Malheureusement, en dehors de l'expérimentation directe sur le sympathique, nous n'avons aucun moyen à notre disposition pour déterminer la part exacte qui pourrait lui revenir.

L'interprétation de l'état de contraction intermédiaire du mélanocyte provoqué par l'obscurité complète, soulève encore d'autres difficultés. Nous savons qu'à l'obscurité complète ou après section des nerfs optiques, la substance mélanophorodilatatrice, l'interméline, disparaît (RODEWALD). Si ce seul facteur était supprimé, le mélanocyte devrait donc se contracter complètement; or, il prend une position d'expansion moyenne. Il faut alors imaginer une diminution concomitante du tonus général du sympathique, qui s'équilibrerait avec un facteur encore indéterminé.

L'intervention de la polarité dorso-ventrale dans le seuil et dans l'ampleur de la réaction des mélanocytes, la contraction plus tardive et moins complète au niveau des « taches » pigmentaires, la possibilité des réactions indépendantes des cellules pigmentaires dermiques et épidermiques, enfin l'opposition absolue, entre les réactions du mélanocyte et des autres chromatophores de la Grenouille, sont autant de problèmes insolubles, si l'on part, pour les élucider d'une théorie purement humorale de la pigmentorégulation.

Résoudre ces questions oblige à faire intervenir des facteurs locaux, liés, par exemple à l'irrigation, au système nerveux sympathique périphérique, ou même à certaines pro-

priétés du mélanocyte, sur lesquelles nous ne savons encore rien.

*
* *

L'influence des variations d'éclairement sur l'équilibre endocrinien ne se limite pas aux Vertébrés Inférieurs. L'existence de réflexes « opto-pituitaires » chez les Vertébrés Supérieurs, ressort des observations de RIDDLE, ROWAN, MARSHALL, BISSONNETTE, BENOIT et d'autres. Leur recherches ont montré que l'augmentation de la durée de l'éclairement d'Oiseaux et de Mammifères adultes raccourcit considérablement la phase de repos de leur cycle génital saisonnier, ou provoque chez les animaux impubères, l'apparition précoce de la maturité sexuelle. Dans les deux cas, la lumière intervient en stimulant la glande pituitaire par l'intermédiaire de l'œil (BISSONNETTE, BENOIT).

Tous ces résultats expérimentaux ne font que souligner certaines influences du milieu sur l'équilibre neuro-endocrinien. Ces influences jouent donc un rôle important dans le déterminisme des rythmes physiologiques et à ce titre, intéressent particulièrement l'endocrinologiste. Nul doute, par exemple, qu'une meilleure connaissance du rythme nycthéméral ne doive nous amener à dépouiller notre thérapeutique endocrinienne actuelle de son empirisme grossier. De même, il nous faudra tenir compte des fluctuations provoquées par les variations climatiques saisonnières, que celles-ci soient dues à la lumière ou à tout autre facteur extérieur.

Résumé

A) L'HYPOPHYSE

1° Chez *Rana temporaria* et *Rana esculenta*, toute tentative d'hypophysectomie complète est vouée à l'échec par suite de la disposition de certains des lobes (lobes latéraux) sous l'infundibulum. Chez les mêmes espèces, il existe dans le lobe intermédiaire des îlots de cellules éosinophiles appartenant au lobe principal. L'ablation de ce lobe, même dans de bonnes conditions techniques, peut les laisser subsister.

2° Au point de vue cytologique, il faut signaler un type cellulaire qui paraît propre aux Batraciens: la cellule éosinophile à inclusions hyalines, fuchsinophiles.

3° La régénération de la cellule hypophysaire du lobe principal de la Grenouille se fait par amitoses au centre des cordons, dans de véritables zones germinatives. Dans le lobe intermédiaire, où la disposition en cordons fait défaut, la régénération est également amitotique.

4° Contrairement à ce qui se voit chez d'autres espèces de Batraciens (*Bufo vulgaris*) la neurocrinie infundibulaire n'existe pas chez la Grenouille normale. On peut la provoquer expérimentalement par « réflexe opto-pituitaire ». La colloïde neurocrine, qui provient exclusivement du lobe intermédiaire emprunte alors les mêmes voies d'élimination que chez les autres Vertébrés.

5° La sécrétion du lobe intermédiaire est sous la dépendance d'excitations nerveuses infundibulaires. La section de ces nerfs provoque un remaniement du lobe nerveux, au cours duquel la colloïde accumulée dans ce lobe est phagocytée par des éléments probablement d'origine névroglie.

B) LE MÉLANOCYTE

1° L'idée de considérer le mélanocyte comme un élément amœboïde, rend mieux compte des faits observés, que l'hypothèse d'un cadre fixe limitant la cellule pigmentaire.

2° Tous les mélanocytes dermiques ne présentent pas la même sensibilité aux divers excitants. D'une façon générale, on peut dire qu'un mélanocyte se contracte d'autant plus rapidement et plus complètement, qu'il se trouve dans une région où la densité de ces éléments est plus faible.

3° Le mélanocyte épidermique, morphologiquement très différent du mélanocyte dermique, s'en distingue également par des réactions plus lentes. On peut obtenir de véritables dissociations dermo-épidermiques de l'état des mélanocytes, les mélanocytes dermiques étant déjà contractés, alors que les mélanocytes épidermiques sont encore dilatés.

4° Les mélanocytes dermiques contractent tous d'étroits rapports avec les vaisseaux.

C) LES CORRÉLATIONS OPTO-PITUITO-MÉLANOCYTIQUES

1° En dehors d'excitations cutanées et peut-être d'autres excitations sensorielles dont la preuve reste d'ailleurs à faire chez la Grenouille, il existe réellement un réflexe à point de départ rétinien agissant sur la glande pituitaire et sans doute aussi sur la surrénale et le système neuro-végétatif. L'hypophyse agit secondairement par voie humorale sur l'état d'expansion du mélanophore.

2° L'intensité de la lumière réfléchie est une condition essentielle du phénomène. Ce fait permet d'expliquer que pour une même lumière incidente, l'animal est noir sur fond noir et pâle sur fond blanc. Le fond noir diminue d'éclairage d'une partie de la rétine. Cette diminution d'excitation semble stimuler la sécrétion du lobe intermédiaire. L'éclairage intense de toute la rétine inhibe au contraire la sécrétion. Il pourrait aussi exciter un mécanisme mélanophoroconstricteur antagoniste de l'action hypophysaire.

3° La section des nerfs optiques, la section de l'infundibulum suppriment le réflexe « opto-pituitaire ». La destruction des lobes optiques le laissent subsister. Ce réflexe emprunte donc probablement une voie opto-hypothalamo-pituitaire.

4° Aux différentes modifications physiologiques dues aux variations des conditions d'éclairage, correspondent des changements dans la structure histologique de la glande pituitaire, preuve morphologique de la réalité du réflexe « opto-pituitaire ».

Un séjour de plusieurs jours à l'obscurité totale rend l'hypophyse plus chromophile.

A la lumière continue, sur fond blanc, on note après plusieurs jours, une chromophobie assez marquée due surtout à l'apparition de nombreuses cellules « hypocyanophiles », et parfois une activité des lobes latéraux, qui contiennent quelques gouttelettes de colloïde.

Dans les mêmes conditions d'éclairage, mais sur fond noir, on voit de profondes modifications au niveau du lobe intermédiaire (fonte holocrine, vacuoles cellulaires) et surtout une neurocrinie interstitielle infundibulaire.

VU:
Le Président de Thèse,
LÉON BINET.

VU:
Le Doyen,
TIFFENEAU.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Les références marquées d'un astérisque (*) contiennent de nombreuses indications bibliographiques.

A

1. ABELOUS (J.-E.). — Les troubles de la pigmentation de la Grenouille à la suite de la destruction des glandes surrénales. *C. R. Soc. Biol.*, **56**, p. 952, 1904.
2. ABELOUS (J.-E.) et LANGLOIS (P.). — Note sur les fonctions des capsules surrénales chez la Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, **43**, p. 792, 1891.
3. ABOLIN (L.). — Beeinflussung des Farbenwechsels der Fische durch Chemikalien. I. Infundin- und Adrelaninwirkung auf die Melano- und Xanthophoren der Elritze. II. Annahme männlicher Erythrophorenfärbung durch das infundinisierte Weibchen. *Arch. mikr. Anat.*, **104**, 1925.
4. ADLER (L.). — Metamorphosestudien an Batrachierlarven. I. Extirpation endocriner Drüsen. A) Extirpation der Hypophyse. *Arch. f. Entw.*, **39**, p. 21, 1914.
5. ALLEN (B.-M.). — Hypophysis (ant. lobe) and thyroïd; results of extirpation in tadpoles. *Sciences*, **44**, p. 755, 1916.
6. ALLEN (B.-M.). — Source of pigmentary hormone of amphibian hypophysis. *Proc. soc. exp. Biol. a. Med.*, **27**, p. 504, 1931.
7. ANACHKIN (N.). — Adaptation chromatique des Amphibiens. *J. Physiol. U.R.S.S.*, **17**, pp. 74-80, 1934.
8. AREY (L.-B.) and SMITH (H.-V.). — Are there « efferents fibers » in the optic nerve of mammals? *Anat. Rec.*, **67**, suppl. 3, p. 5, 1937.
9. ASTWOOD (E.-B.) and GESCHICKTER (C.-F.). — The pigmentary response in *Phoxinus laevis*. The effect of blood from a patient with melanosarcome. *Amer. J. Canc.*, **26**, pp. 493-499, 1936.
10. ATWELL (W.-J.). — Development of the hypophysis in anura. *Anat. Rec.*, **15**, p. 73, 1918.
11. ATWELL (W.-J.). — On the nature of the pigmentation changes following hypophysectomy in the frog larva. *Science*, **49**, p. 48, 1919.

12. ATWELL (W.-J.). — Further observation on the pigment changes following removal of the epithelial hypophysis and the pineal gland in the frog tadpole. *Endocrinology*, **5**, p. 221, 1921.
13. ATWELL (W.-J.). — The morphogenesis of the hypophysis in the tailed amphibia. *Anat. Rec.*, **23**, p. 8, 1922.
14. ATWELL (W.-J.). — Functional relations of the hypophysis and the brain. *Endocrinology*, **16**, pp. 242-250, 1932.

B

15. BABAK (F.). — Zur chromatischen Hautfunktion der Amphibien. *Pflügers Arch.*, **131**, 1910.
- 16.*BACQ (Z.-M.). — La pharmacologie du système nerveux autonome et particulièrement du sympathique d'après la théorie neuro-humorale. *Assoc. des Physiol.*, 1934.
17. BACQ (Z.-M.) et FLORKIN (M.). — Action pharmacologique d'un extrait d'hypophyses et de ganglions nerveux d'une Ascidie (*Ciona intestinalis*). *C. R. Soc. Biol.*, **118**, p. 814, 1935.
18. BAILLIF (R.-N.). — Microscopic changes in the hypophysis of the albino rat following exposure of cold, and their relationship to the physiology of secretion. *Amer. Journ. of Anat.*, **62**, pp. 475-495, 1938.
19. BAKER (J.-R.) and RANSON. — Factors affecting the breeding of the field mouse. *Proc. Roy. Soc. London*, **110**, p. 313, 1932.
20. BALLOWITZ. — Die Nervenendigungen der Pigmentzellen. Ein Beitrag zur Kenntniss des Zusammenhanges der Endverzweigungen der Nerven mit dem Protoplasma der Zellen. *Z. f. wiss. Zool.*, **56**, 1893.
- 21.*BAUDOT (J.). — Contribution à l'étude de l'hypophyse. Quelques points d'organisation, d'histogenèse et d'histologie. *Thèse médecine*, Nancy, 1922.
22. BAYER (G.). — Hypophyse und Chromatophorenreaktion. *Endocrinologie*, **6**, 1930.
- 23.*BEAUVALLET (M.). — L'excitabilité des cellules pigmentaires des écailles de poissons. *Thèse sciences*, Paris, 1935.
24. BEAUVALLET (M.). — Action comparée de l'acétylcholine et de l'adrénaline sur les mélanophores préalablement atropinisés. *C. R. Soc. Biol.*, **128**, p. 635, 1938.
25. BEAUVALLET (M.) et VEIL (C.). — Action combinée du courant électrique et de divers poisons sur les mélanophores du Poisson. *C. R. Soc. Biol.*, **110**, p. 698, 1932.
- 26.*BEER (DE). — The comparative anatomy, histology and development of the pituitary body. London, 1926.

- 27.*BENOIT (J.). — Facteurs externes et internes de l'activité sexuelle.
I. Stimulation par la lumière de l'activité sexuelle chez le Canard et la Cane domestiques. *Bull. Biol. France-Belgique*, **70**, p. 487, 1936.
- 28.*BENOIT (J.). — Facteurs externes et internes de l'activité sexuelle.
II. Etude du mécanisme de la stimulation par la lumière de l'activité testiculaire chez le Canard domestique. Rôle de l'hypophyse. *Bull. Biol. France-Belgique*, **71**, p. 393, 1937.
29. BENOIT (J.). — Rôle des yeux et de la voie nerveuse oculo-hypophysaire dans la gonado-stimulation par la lumière artificielle chez le Canard domestique. *C. R. Soc. Biol.*, **129**, p. 231, 1938.
30. BENOIT (J.) et OTT (L.). — Action de lumières de différentes longueurs d'ondes sur la gonado-stimulation chez le Canard impubère. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, p. 906, 1938.
31. BIEDERMANN. — Ueber den Farbenwechsel der Frösche. *Pflügers Arch.*, **5**, 1892.
32. BIEHLE (H.). — Beeinflussung der Hypophysenwirkung durch Serum verschiedener Gestationsperioden. *Arch. f. Gynäk.*, **132**, p. 200, 1927.
33. BIGNEY. — The effect of adrenalin on the pigment migration in the melanophores of the skin and in the pigment cells of the retina of the frog. *J. exp. Biol.*, **27**, pp. 391-396, 1919.
34. BIMMERMANN (E.-H.). — Ueber den Einfluss der Nerven auf die Pigmentzellen des Frosches. *Inaug. Dissert.*, Strassbourg, 1878.
35. BINET (L.), VERNE (J.) et LUXEMBOURG (F.). — Les mélanocytes de l'écaille du Poisson, réactif *in vitro* pour le diagnostic biologique de la grossesse. *C. R. Soc. Biol.*, **116**, p. 1241, 1934.
36. BISSONNETTE (Th.-H.). — Studies on the sexual cycle of Birds.
V. Effects of light of different intensities upon the testis activity of the european Straling (*Sturnus vulgaris*). *Physiol. Zool.*, **4**, p. 542, 1931.
37. BISSONNETTE (Th.-H.). — Possible relation of age at sexual maturity in Birds to daily period intensite and wave bength of light. *Science*, 1932.
38. BISSONNETTE (Th.-H.). — Light and diet as factors in relations to sexual periodicity. *Nature*, p. 612, 1932.
39. BISSONNETTE (Th.-H.). — Studies on the sexual cycle in Birds.
VI. Effects of white, green and red lights of equal luminous intensity on the testis activity of the european Starling (*Sturnus vulgaris*). *Physiol. Zool.*, **5**, p. 92, 1932.

40. BISSENETTE (Th.-H.). — Modifications of mammalian sexual cycles; reactions of ferrets of both sexes to electric light added after dark in nov. and dec. (*Putorius vulgaris*). *Proc. Roy. Soc. London*, p. 322, 1932.
41. BISSENETTE (Th.-H.). — Modifications of mammalian sexual cycles. V. The avenue of reception of sexually stimulating light. *J. comp. Psych.*, **22**, p. 93-103, 1936.
42. BISSENETTE (Th.-H.). — Sexual photoperiodicity. *Quart. Rev. Biol.*, **11**, p. 371, 1936.
43. BLACHER (L.). — Die Rolle der Hypophysis und der Schilddrüse bei der Hautpigmentierung der Amphibien und Fische. *Trudy labor. eksper. biol. Moskov. Zooparka*, **3**, p. 37, 1927.
44. BLANCHARD (L.), PRUDHOMME (M.) et SIMMONET (H.). — Action des extraits posthypophysaires et de l'adrénaline sur les mélanophores d'*Acerina ceruna* L. et de *Gobio fluviatilis*. *C. R. Soc. Biol.*, **110**, p. 760, 1932.
45. BLINOV (A.) et BRANOVER (F.). — Réaction mélanophorique chez les Grenouilles à la suite d'injections avec l'urine et la salive humaine. *Vol. jub. Parhon*, p. 109, Jassy, 1934.
46. BOCHENECK (A.). — Beiträge zum Bau der Hypophysis cerebri bei Amphibien. *Bull. Ac. Cracovie*, 1902.
47. BOCK (F.). — Die Hypophyse des Bitterlings (*Gasterosteus aculeatus* L.) unter besonderer Berücksichtigung der Jahreszyklischen Veränderungen. *Z. f. wiss. Zool.*, **130**, pp. 645-710, 1928.
- 47^{bis}. BOTEANO. — Contribucion a la fisiologia de la glandula pituitaria de la Rana. *Thèse*, Bucarest, 1906.
48. BÖTTGER (G.). — Ueber einen neuen Intermedintest und die Intermedinreaktion der Elritze. *Z. vergl. Physiol.*, **21**, p. 415, 1935.
49. BÖTTGER (G.). — Pigmenthormon und antidiuretisches Prinzip der Hypophyse. *Klin. Wschr.*, p. 73, 1936.
50. BÖTTGER (G.). — Ueber das Pigmenthormon. I. Der Test. *Z. exp. Med.*, **101**, p. 42, 1937.
51. BÖTTGER (G.). — Ueber das Pigmenthormon. II. Zur Darstellung und zur Frage der Diuresewirkung. *Z. exp. Med.*, **101**, p. 48, 1937.
52. BÖTTGER (G.). — Ueber das Pigmenthormon. III. Zur Frage der Einheitlichkeit und über die aktive Substanz alkalischer Extrakte. *Z. exp. Med.*, **101**, p. 55, 1937.
53. BRAEM (F.). — Epiphysis und Hypophysis von Rana. *Z. wiss. Zool.*, 1897.

54. BROERS. — Experimentelle Diabetes Insipidus. *Thesis*, Utrecht, 1932.
55. BURCHHARD (E.) et KAYSER (Ch.). — De l'origine du rythme nyctéméral. *C. R. Soc. Biol.*, **109**, p. 1281, 1932.
56. BURGDORF (A.-L.). — Systematische Untersuchungen über den Wert der verschiedenen Hypophysenfärbungen mit Bemerkungen über die Zahlenverhältnisse der Vorderlappenepithelien und über deren gegenseitige Beziehungen. *Endocrinologie*, **16**, p. 148, 1935.
57. BUSCHKE (W.). — Zur Frage der Einwirkung des Melanophoren-hormons auf die Dunkeladaptation des menschlichen Auges. *Klin. Wschr.*, p. 1785, 1934.

C

58. CAHANE (M.). — Recherches sur la réaction mélanophorique dans les tissus et les humeurs à l'état normal et dans certains états pathologiques. *Semaine des Hôpitaux Paris*, n° 18, p. 554, 1936.
59. CAHANE (M.) et CAHANE (T.). — Sur certaines modifications de l'hypophyse après une lésion du centre infundibulaire de la fonction génitale. *Rev. franç. d'Endocrinologie*, p. 366, 1935.
60. CAHANE (M.) et CAHANE (T.). — Sur certaines modifications des glandes endocrines après une lésion diencéphalique. *Rev. franç. d'Endocrinologie*, p. 472, 1936.
- 61.*CARNOT (P.). — Recherches sur le mécanisme de la pigmentation. *Thèse Sciences*, Paris, 1896.
62. CARROLL (P.-L.). — Chromatophore reaction to an oestrogenic hormone. *Proc. soc. exp. Biol.*, **28**, p. 874, 1931.
- 62^{bis}. CASELLI. — Influence de la fonction de l'hypophyse sur le développement de l'organisme. *Riv. sperim. di fren.*, 1900.
63. CHAHOVITCH (X.). — Tous les chromatophores de la Grenouille réagissent-ils de même façon sous l'influence des substances chimiques? *Bull. bimens. Soc. linn. Lyon*, **4**, p. 22, 1925.
64. CHUEN (T.-Y) and LIM (R.-K.-S.). — Note of the influence of pituitrin and adrenalin on the retinal pigment cells of toads. *Trans. 6 congr. Far East. Assoc. trop. Med. Tokyo*, **1**, p. 1047, 1925.
65. COLLIN (R.). — Action d'un mélange colorant sur un hydrogel. *C. R. Soc. Biol.*, **89**, p. 562, 1923.
66. COLLIN (R.). — Cycle sécrétoire et régénération de la cellule hypophysaire chez l'Homme. *C. R. Assoc. Anat.*, 1924.

67. COLLIN (R.). — Sur la régénération des cellules hypophysaires chez l'Homme. *C. R. Soc. Biol.*, **90**, p. 1053, 1924.
68. COLLIN (R.). — Sur l'endocytogenèse. *C. R. Soc. Biol.*, **90**, p. 1419, 1924.
- 69.*COLLIN (R.). — La neurocrinie hypophysaire. Etude histophysiologique du complexe tubéro-infundibulo-pituitaire. *Arch. morph. gén. et exp.*, fasc. 28, 1928.
70. COLLIN (R.). — Métastructure des cellules de la glande pituitaire (1^{re} note). *C. R. Soc. Biol.*, **102**, p. 853, 1929.
71. COLLIN (R.). — Métastructure des cellules de la glande pituitaire (2^e note). *C. R. Soc. Biol.*, **105**, p. 204, 1931.
- 72.*COLLIN (R.). — L'Hypophyse. G. Thomas, édit., Nancy, 1933.
73. COLLIN (R.). — Les neurones sympathiques effecteurs possèdent-ils une fonction colloïdopexique et hormonopexique? *C. R. Soc. Biol.*, **114**, p. 1012, 1933.
74. COLLIN (R.). — Sur l'existence probable d'une voie réflexe courte opto-hypothalamo-pituitaire. *C. R. Soc. Biol.*, **118**, p. 1560, 1935.
75. COLLIN (R.). — Sur l'innervation des mélanocytes et des guano-cytes dans la queue du têtard de *Rana temporaria* L. *C. R. Soc. Biol.*, 1936.
- 76.*COLLIN (R.). — L'innervation de la glande pituitaire. Hermann et C^{ie}, édit., Paris, 1937.
- 77.*COLLIN (R.). — L'Hypophyse (2^e série). G. Thomas, édit., Nancy, 1937.
78. COLLIN (R.). — Les hormones. Albin Michel, édit., Paris, 1938.
79. COLLIN (R.) et DROUET (P.-L.). — Le lobe antérieur de la glande pituitaire et la réaction des mélanophores. *C. R. Soc. Biol.*, **110**, p. 1151, 1932.
80. COLLIN (R.) et DROUET (P.-L.). — Dissociation des effets mélanophorique et érythrophorique chez le Vairon sous l'influence de produits posthypophysaires. *C. R. Soc. Biol.*, **113**, p. 1215, 1933.
81. COLLIN (R.) et DROUET (P.-L.). — Le préhypophyse du Mouton et la réaction des mélanophores. *C. R. Soc. Biol.*, **115**, p. 161, 1933.
82. COLLIN (R.) et DROUET (P.-L.). — La réaction des érythro-phores est-elle liée au fonctionnement hypophysaire? *C. R. Soc. Biol.*, **115**, p. 1441, 1934.
83. COLLIN (R.) et DROUET (P.-L.). — A propos du déterminisme de l'expansion des chromatophores chez la Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, **116**, p. 724, 1934.

84. COLLIN (R.) et DROUET (P.-L.). — Action de certains extraits hypophysaires sur les mélanophores de la Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, **118**, p. 1008, 1935.
85. COLLIN (R.) et DROUET (P.-L.). — Présence dans l'urine de certains malades d'un principe mélanophoro-dilatateur. Son application comme test de fonctionnement de l'hypophyse. *Rev. franç. Endocrinologie*, n° 3, 1933.
86. COLLIN (R.) et FLORENTIN (P.). — Présence d'interméline chez des têtards très jeunes de *Rana temporaria*. *C. R. Assoc. Anat.*, 1933.
87. COLLIN (R.) et FLORENTIN (P.). — Ganglions nerveux et réaction des mélanophores. *C. R. Soc. Biol.*, **115**, p. 162, 1933.
88. COLLIN (R.), FONTAINE (Th.) et HENNEQUIN (L.). — La teneur en adrénaline des surrénales de la Grenouille dans diverses conditions d'éclairement. *Assoc. des Physiol.*, 1937.
- 88^{bis}. COLLIN (R.), FONTAINE (Th.) et GROGNOT (P.). — Documents histophysiologiques sur la valeur fonctionnelle de l'innervation hypothalamique de la glande pituitaire. *C. R. Assoc. Anat.*, p. 88, 1937.
89. COLLIN (R.) et STUTINSKY (F.). — Amitose, endocytose, endocytogenèse dans la glande pituitaire de la Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, **126**, p. 344, 1937.
90. CORONA et MORONI. — Contributo allo studio dell'estratto di capsuli surrenali. *La Riforma medica*, **14**, 1898.
91. COUTEAUX (R.). — Sur la dégénérescence physiologique de fibres musculaires striées chez des embryons de Mammifères. *C. R. Soc. Biol.*, **124**, p. 209, 1937.
92. CRISAN (C.). — Les troubles de la pigmentation de la peau du têtard de la Grenouille après ingestion d'hypophyse fraîche de Bœuf. *C. R. Soc. Biol.*, **118**, p. 1503, 1935.
93. CUSHING (H.) et GÆTSCH (E.). — Hibernation and the pituitary body. *Proc. Soc. Biol.*, **11**, p. 25, 1913 et *J. exp. Med.*, **22**, p. 25, 1915.

D

94. DADLEZ (J.) et KOSKOWSKI (W.). — Sur une substance active isolée des poumons. *C. R. Soc. Biol.*, **107**, p. 75, 1931.
95. DADLEZ (J.) et KOSKOWSKI (W.). — Action mélanophorique des extraits d'organes. *C. R. Soc. Biol.*, **118**, p. 99, 1935.
- 96.*DAVID (I.-N.). — Ipofiza și vecinătatea ei. (L'hypophyse et ses environs). *Thèse*, Jassy, 1932.
97. DESMOND (W.-F.). — Extirpation and transplantation of the hypophysis of fish and amphibians. *Anat. Rec.*, **29**, 1924.

98. DIETEL (F.-G.). — Untersuchungen über das Melanophorenhormon I. *Klin. Wschr.*, p. 2075, 1932.
99. DIETEL (F.-G.). — Untersuchungen über das Melanophorenhormon II. Der Einfluss des Melanophorenhormons auf die Capillaren des Frosches. *Klin. Wschr.*, p. 1027, 1933 et *Naunym-Schmiedebergs Arch.*, **170**, p. 417, 1933.
100. DIETEL (F.-G.). — Untersuchungen über das Melanophorenhormon III. *Klin. Wschr.*, p. 1358, 1933.
101. DIETEL (F.-G.). — Hypophysenhinterlappen sekretbindende Stoffe im Schwangerenserum. *Klin. Wschr.*, p. 1693, 1933.
102. DIETEL (F.-G.). — Vorkommen, Wirkungsweise und Schicksal des Melanophorenhormons im Warmblutorganismus. *Arch. Gynäk.*, **144**, p. 496, 1933.
103. DIETEL (F.-G.). — Kreislaufwirkung des Hypophysenhinterlappenextraktes bei verschiedenen Tierklassen. *Klin. Wschr.*, p. 554, 1934.
104. DOUBOWIK (I.-A.). — Ueber die Regeneration der Hinterlappens der Hypophyse. *Roux' Arch.*, **129**, p. 666, 1933.
105. DOUBOWIK (I.-A.). — Le système nerveux végétatif et l'activité fonctionnelle de l'hypophyse chez les Amphibiens. *Rev. franç. d'Endocrinologie*, p. 151, 1936.
106. DOUBOWIK (I.-A.). — Le rôle de l'hypophyse dans le phénomène de la transmission de l'irritation. *Rev. franç. d'Endocrinologie*, p. 416, 1936.
107. DOUBOWIK (I.-A.). — Sur l'influence du système nerveux sur l'activité fonctionnelle de la préhypophyse. *Rev. franç. d'Endocrinologie*, p. 420, 1936.
- 108.*DRAGOMIR (A.). — Modifications expérimentales de l'hypophyse. *Thèse*, Jassy, 1932.
109. DROUET (P.-L.). — Le rôle de l'hypophyse dans l'hyperthyroïdie et le syndrome para-basedowien. Contribution à l'étude de l'hyperpituitarisme. *Rev. franç. d'Endocrinologie*, **12**, 1934.
110. DROUET (P.-L.) et FLORENTIN (P.). — La réaction des mélanophores au cours de la gestation. *C. R. Soc. Biol.*, **113**, p. 1218, 1933.
- 110^{bis}. DROUET (P.-L.) et FLORENTIN (P.). — Contribution à l'étude de la physiologie rétinienne. Rétine et hormone posthypophysaire. *Rev. méd. Nancy*, p. 678, 1937.
111. DROUET (P.-L.), MATHIEU (L.) et COLLESSON (L.). — Migraine et hypophyse. *Rev. franç. d'Endocrinologie*, **12**, 1934.
112. DUBOIS-POULSEN (A.). — Effets de l'extrait hypophysaire et de l'adrénaline sur les franges de l'épithélium pigmentaire de la rétine de la Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, **125**, p. 248, 1937.

113. DUSPIVA (F.). — Beiträge zur Physiologie der Melanophoren von Fischembryonen. *Sitzgesber. Akad. Wiss. Wien. Math. Naturwiss. Kl I*, **140**, p. 553-596, 1931.
114. DUTANT (J.) et VEIL (C.). — Action de la pyrocatéchine sur les effets de l'adrénaline et de l'excitation électrique des cellules pigmentaires de l'écaille de la Carpe. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, p. 879, 1938.
115. DUTARTRE (A.). — Sur les changements de couleur chez la Grenouille commune. *C. R. Acad. Sc.*, **111**, 1890.
116. DYKE (H.-B. van). — Die Verteilung der wirksamen Stoffe der Hypophyse auf die verschiedenen Teile derselben. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, **114**, p. 262, 1926.

E

117. EBERTH (C.). — Die Nerven der Chromatophoren. *Fortschr. der Medizin*, **11**, 1893.
118. EHRHARDT (K.). — Die Hypophysen-Melanophorenreaktion und ihre klinische Auswertung. *Münsch. med. Wschr.*, p. 1879, 1927.
119. EHRHARDT (K.). — Klinische und experimentelle Untersuchungen über Hypophysenhormon. *Arch. f. Gynäk.*, **132**, p. 196, 1927.
120. EHRHARDT (K.). — Der Gehalt der Menschlichen Hypophyse an Melanophorenhormon. *Münsch. med. Wschr.*, p. 321, 1929.
121. EHRHARDT (K.). — Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über das Melanophorenagens des Hypophysenhinterlappens. *Arch. f. Gynäk.*, **148**, p. 265, 1932.
122. EHRMANN. — Ueber Nervenendigungen in der Pigmentzelle der Froschhaut. *Stzberichte d. K. K. Akad. der Wiss. Wien*, **84**, 1881.
123. EHRMANN. — Zur Kenntniss von der Entwicklung und Wanderung des Pigments bei den Amphibien. *Arch. f. Dermat. u. Syphil.*, **24**, 1892.
124. ELIAS (H.). — Ausgleich und Auswertung des Mangels an Schärfentiefe mittels der Kinematographie. Zur Frage der Anastomosen der Epidermis-Melanophoren. *Z. Mikrosk.*, **52**, p. 424, 1936.
125. ELIAS (H.). — Zur vergleichenden Histologie der Haut der Anuren. *Verh. der Anat. Gesell.* Erg. heft zum 83 Bd, 1936-1937.
- 126.*ELIAS (H.). — Zur vergleichenden Histologie und Entwicklungsgeschichte der Haut der Anuren. Unter besonderer Berücksichtigung der Chromatophoren und der larvalen Epidermis. *Z. mikrosk. anat. Forsch.*, **41**, pp. 359-416, 1937.

F

127. FENN (W.-O.). — Active principle of the pituitary posterior lobe. *J. of Physiol.*, **59**, p. 35, 1924.
128. FEDERIGHI (H.). — Color changes in transplanted tadpole. *Physiol. Zool.*, **7**, p. 271, 1934.
129. FISCHER (A.). — Ursachen tierischer Farbleidung. *Arch. f. Entw. mech.*, **3**, 1920.
130. FISCHER (A.). — Beiträge zur Physiologie der Pigmentzellen. *Anat. Hefte*, **58**, 1920.
131. FISHER (C.). — The site of formation of the Posterior lobe hormones. *Endocrinology*, **21**, p. 19, 1937.
132. FISHER (C.), INGRAM (W.-R.) and RANSON (S.-W.). — Relation of hypothalamico-hypophyseal system to Diabetes insipidus. *Arch. Neurol. and Psych.*, **34**, p. 124, 1935.
133. FLORENTIN (P.). — L'excrétion de la colloïde pituitaire chez le Crapaud (*Bufo vulgaris* L.). *C. R. Soc. Biol.*, **117**, p. 185, 1934.
134. FLORENTIN (P.). — Histophysiologie comparée de l'hypophyse. L'excrétion de la colloïde hypophysaire chez les Téléostéens. *Assoc. des Physiol.*, 1934.
135. FLORENTIN (P.). — Les diverses voies d'excrétion des produits hypophysaires chez les Téléostéens. *Rev. franç. d'Endocrinologie*, **12**, 1934.
136. FLORENTIN (P.). — La neurocrinie hypophysaire chez le Crapaud. Etude expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, **126**, p. 344, 1937.
137. FLORENTIN (P.). — Les facteurs neuro-endocriniens de l'homochromie mobile chez les Anoues. *Bull. Soc. Sc. Nancy*, nouv. série, pp. 68-75, 1938.
138. FLORENTIN (P.) et STUTINSKY (F.). — Modifications cytologiques de la glande pituitaire des Grenouilles maintenues à l'obscurité. *C. R. Soc. Biol.*, **122**, p. 674, 1936.
139. FORSGREN (E.). — The anatomical qualities of the liver during the various stages of its functional activities. *J. Morph.*, **47**, p. 519, 1929.
140. FORSGREN (E.). — Ueber die Beziehung zwischen Schlaf und Leberfunktion. *Skand. Arch. f. Physiol.*, **59**, p. 299, 1930.
141. FRANK (S.). — Histophysiologie de la préhypophyse. L'hypophyse du Cobaye normal. *C. R. Soc. Biol.*, **119**, p. 411, 1935.
142. FRANK (S.). — Histophysiologie de la préhypophyse. Cycle sécrétoire et régénération de la cellule hypophysaire chez le Cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, **119**, p. 416, 1935.
- 143.*FRANK (S.). — Histofysiologiske Undersøgelser af Hypofyseforlappen. *Thèse*. Copenhagen, 1936.

144. FRANZ (V.). — Struktur und Mechanismus der Melanophoren im Farbkleid der Teleostier. *Z. Zellforsch.*, **23**, p. 150, 1935.
145. FRASIN. — La structure de l'hypophyse et son cycle cytologique. *Thèse*, Jassy, 1935.
146. FROMMEL (E.) et ZIMMET (D.). — L'action de l'extrait du muscle strié (Lacarnol) sur la pigmentation de la Grenouille (*Rana esculenta*). *J. Physiol. et Path. gén.*, **32**, p. 418, 1934.
147. FUCHS (R.-F.). — Zur Physiologie der Pigmentzellen. *Biol. Zbl.*, **26**, p. 863 et p. 888, 1906.
- 148.*FUCHS (R.-F.). — Der Farbenwechsel und die chromatische Hautfunktion der Tiere. *Handbuch der vergl. Physiol.* III, 2^e partie, Jena, 1914.
149. FUKUSHIMA (K.). — Die Hypophysen-Melanophoren Reaktion durch den Harn von Schwangeren sowie Kreissenden. *Mitt. jap. Ges. Gynäk.*, **29**, 1934.

G

150. GAGLIO. — Recherches sur la fonction de l'hypophyse du cerveau chez la Grenouille. *Arch. ital. Biol.*, **38**, p. 117, 1902.
- 151.*GAUPP (E.) in ECKER und WIEDERSHEIM. Anatomie des Frosches. Braunschweig, 1896-1904.
152. GEILING (E.-M.-K.) and LEWIS (M.-R.). — Further information regarding the melanophorehormone of the hypophysis cerebri. *Amer. J. Physiol.*, **113**, p. 534, 1935.
- 152^{bis}. GEMELLI. — Contribution à la physiologie de l'hypophyse. *Arch. Fisiologia*, **3**, p. 108, 1905.
- 153.*GENTÈS. — Recherches sur l'hypophyse et le sac vasculaire des Vertébrés. *Soc. Sc. Arcachon*, 1907.
154. CIANFERRARI (L.). — Sull accrescimento dei girini di *Rana esculenta* L. Allevati in piccoli recipienti et sottoposti all'azione di ormoni ipofisari. *Boll. Soc. ital. Biol. Sper.*, **5**, p. 1138, 1930.
155. GIERSBERG (H.). — Der Farbwechsel der Fische. *Z. vergl. Physiol.*, **13**, p. 258, 1930.
156. GIERSBERG (H.). — Der Einfluss der Hypophyse auf die farbigen Chromatophoren der Elritze. *Z. vergl. Physiol.*, **18**, p. 369, 1932.
- 157.*GIERSBERG (H.). — Physiologie des Farbwechsels bei Tieren. *Zool. Anz.*, Supplementband 7, 1934.
158. GIERSBERG (H.). — Hormone. Springer, édit., Berlin, 1936.
159. GIUSTI (H.) et HOUSSAY (B.-A.). — Altérations cutanées chez les Crapauds hypophysectomisés. *C. R. Soc. Biol.*, **85**, p. 597, 1921.

160. GIUSTI (L.) et HOUSSAY (B.-A.). — Le rôle de l'hypophyse et du cerveau dans la production des altérations cutanées chez le Crapaud. *C. R. Soc. Biol.*, **86**, p. 1112, 1922.
161. GIUSTI (L.) et HOUSSAY (B.-A.). — Altérations cutanées et génitales par lésion de l'hypophyse ou du cerveau chez le Crapaud. *C. R. Soc. Biol.*, **89**, p. 739, 1923.
162. GIUSTI (L.) et HOUSSAY (B.-A.). — Modifications cutanées et génitales produites chez le Crapaud par l'extirpation de l'hypophyse ou par lésion du cerveau. *C. R. Soc. Biol.*, **91**, p. 313, 1924.
163. GOLOVINE. — Etude sur les cellules pigmentaires des Vertébrés. *Ann. Inst. Pasteur*, **21**, 1907.
164. GRIFFITHS (M.). — Secretory elements of the pars nervosa of the pituitary. *Nature*, p. 286, 1938.
165. GUARDABASSI (M.). — La influenza della insulina sulla pigmentazione dei guri di *Bufo vulgaris* L.; la reazione ipofisi melanofori. *Riv. Biol.*, **9**, p. 717, 1927.

H

166. HADLEY (Ch.-E.). — Color changes in excised and intact Reptilian skin. *J. exp. Zool.*, **58**, p. 321, 1931.
167. HALLER. — Untersuchungen über die Hypophyse und die Infundibularorgane. *Morph. Jahrb.*, 1897.
168. HARLESS (E.). — Ueber die Chromatophoren des Frosches. *Z. f. wiss. Zool.*, **5**, 1854.
169. HASAMA (B.-I.). — On the effect of the pituitary body upon the epidermal melanophores of the toad. *J. Pharmac. exp. Therap.*, **41**, p. 179, 1931.
170. HASAMA (B.-I.). — Ueber Potentialänderungen an der Nebenniere des Frosches bei Belichtung des Körpers. *Pflügers Arch.*, **238**, p. 758, 1936.
171. HASAMA (B.-I.). — Ueber die Aktionsströme aus der Froschhypophyse bei Aufenthalt im Dunkeln. *Pflügers Arch.*, **239**, p. 400, 1937.
172. HERMAN (H.) et GUIRAN (J.-B.). — Nouvelle preuve du tonus vaso-constricteur des ganglions de la chaîne sympathique chez la Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, **116**, p. 1049, 1934.
173. HERRICK (E.-H.). — The structure of epidermal melanophore in frog tadpoles. *Biol. Bull.*, **64**, pp. 304-308, 1933.
174. HEWER (H.-R.). — Studies in Amphibian colour change I. *Proc. Roy. Soc. London*, **95**, p. 31, 1923.

175. HEWER (H.-R.). — Studies in Amphibian colour change II. *Proc. Roy. Soc. London*, **95**, p. 364, 1923.
176. HEWER (H.-R.). — On certain Abnormalities occuring in the Pituitary of the Frog. *Proc. Roy. Soc. London*, **97**, p. 41, 1924.
177. HEWER (H.-R.). — Studies in colour changes of fisch. I. The action of certain endocrine secretions in the Minnow. *Brit. J. exp. Biol.*, **3**, 1926.
178. HOGBEN (L.). — A method of hypophysectomy in adult Frogs and Toads. *Q. J. exp. Physiol.*, **13**, p. 177, 1923.
- 179.*HOGBEN (L.). — The pigmentary effector system. Oliver and Boyd, London, 1924.
180. HOGBEN (L.). — The pigmentary effector system. IV. A further contribution to the role of the pituitary secretion in Amphibian colour response. *British J. exp. Biol.*, **1**, p. 249, 1924.
181. HOGBEN (L.) and DE BEER. — Studies on the pituitary. VI. Localisation and phyletic distribution of active materials. *Q. J. exp. Physiol.*, **15**, p. 163, 1925.
182. HOGBEN (L.) and GORDON (C.). — Studies on the pituitary. VII. The separate identity of the pressor and melanophore principles. *J. exp. Biol.*, **7**, p. 286, 1930.
183. HOGBEN (L.) and SLOME (D.). — Pigmentary effector system. VI. The dual character of endocrine coordination in amphibian color change. *Proc. Roy. Soc. London*, **108**, p. 10, 1931.
184. HOGBEN (L.) and SLOME (D.). — The pigmentary effector system. VIII. The dual receptive mecanisme of the amphibian background response. *Proc. Roy. Soc. London*, **120**, p. 158, 1936.
185. HOGBEN and WINTON. — Studies on the pituitary. I. The melanophore stimulant in posterior lobe extracts. *Biochem. Journ.*, **16**, 1922.
186. HOGBEN and WINTON. — The pigmentary effector system. I. Reaction of Frogs Melanophores to Pituitary Extracts. *Proc. Roy. Soc. London*, **93**, p. 318, 1922.
187. HOGBEN and WINTON. — The pigmentary effector system. II. *Proc. Roy. Soc. London*, **94**, p. 151, 1922.
188. HOGBEN and WINTON. — The pigmentary effector system. III. Colour Response in the Hypophysectomised Frog. *Proc. Roy. Soc. London*, **95**, p. 15, 1923.
- 189.*HOGBEN and WINTON. — The mechanism of amphibian colour response. Abstr. XI th Internal Phvsiol. Congress. 1923.
190. HOLMQUIST (A.-G.). — Der Zusammenhang zwischen dem Schlaf und dem Adrenalingehalt der Nebennieren. *Skand. Arch. Physiol.*, **65**, p. 8, 1932.

191. HOLMQUIST (A.-G.). — Einwirkung von Intermedin und Thyreotropensubstanz des Hypophysenvorderlappens auf den Gehalt von Adrenalin und Ascorbinsäure in den Nebennieren. *Klin. Wschr.*, p. 664, 1934.
192. HOOKER (D.). — The reactions of the melanophores of *Rana fusca* in the absence of nervous control. *Z. f. allg. Physiol.*, **14**, p. 93, 1913.
193. HOUSSAY (B.-A.). — La Hypophysis de la rana. *Trab. Labor. Univ. Buen.-Aires*, 1910.
194. HOUSSAY (B.-A.). — Recherches expérimentales sur l'hypophyse de la Grenouille, *Leptodactylus ocellatus*. *J. Physiol. et Path. gén.*, **17**, p. 406, 1917.
195. HOUSSAY (B.-A.), BIASOTTI (A.) et SAMMARTINO (R.). — Modifications fonctionnelles de l'hypophyse après les lésions infundibulo-tubériennes chez le Crapaud. *C. R. Soc. Biol.*, **120**, p. 725, 1935.
196. HOUSSAY (B.-A.) et GIUSTI (L.). — Les fonctions de l'hypophysé et de la région infundibulo-tubériennes chez le Crapaud (*Bufo arenarum* H.). *C. R. Soc. Biol.*, **104**, p. 1105, 1930.
197. HOUSSAY (B.-A.) et UNGAR (I.). — Modifications produites chez la Grenouille par l'hypophysectomie ou par les lésions cérébrales. *C. R. Soc. Biol.*, **91**, p. 317, 1924.
198. HOUSSAY (B.-A.) et UNGAR (I.). — Action de l'hypophyse sur la coloration des Batraciens. *C. R. Soc. Biol.*, **91**, p. 318, 1924.
199. HOYER. — Ueber die Bewegungen der sternförmigen Pigmentzellen und die dadurch erzeugten Veränderungen in der Hautfarbe der Frösche. *Zblt. med. Wiss.*, **7**, 1869.
200. HULANICKA (R.). — *Bull. Intern. Ac. Sc. et L. Cracovie*, p. 337, 1912.
201. HUXLEY (J.-S.) and HOGGEN (L.-T.). — Experiments on amphibian metamorphosis and pigment responses in relation to internal secretions. *Proc. Roy. Soc. Lond.*, **93**, p. 36, 1922.

J

202. JOLLY (W.-A.) and HOGGEN (L.). — Some observations on the retinal responses of *Xenopus laevis*. *Quart. J. exp. Physiol.*, **21**, p. 37, 1931.
203. JONES (M.-E.) and STEGGERDA (F.-R.). — Effects of light and dark environment on weight changes in normal and hypophysectomized frogs. *Proc. Soc. exper. Biol. & Med.*, **32**, p. 1309, 1935.

204. JORES (A.). — Ueber das Melanophorenhormon. *Klin. Wschr.*, p. 2116, 1932.
205. JORES (A.). — Ueber die Funktionen des Pigmenthormones im menschlichen Organismus. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.*, p. 166, 1933.
206. JORES (A.). — Untersuchungen über das Melanophorenhormon und sein Nachweis im menschlichen Blut. *Z. exp. Med.*, **87**, p. 266, 1933.
207. JORES (A.). — Das Farbwechselhormon beim Menschen. *Umschau*, **37**, p. 1015, 1933.
208. JORES (A.). — Melanophorenhormon und Auge. *Klin. Wschr.*, p. 1599, 1933.
209. JORES (A.). — Ueber das Pigmenthormon und seine Funktionen im Säugetierorganismus. *Med. Welt.*, p. 1629, 1933.
210. JORES (A.). — Das interrenotrope Hormon der Hypophyse. *Klin. Wschr.*, p. 1989, 1933.
211. JORES (A.). — Tag- und Nachtwechsel in seiner Wirkung auf den Menschen. *Klin. Wschr.*, p. 1538, 1933.
212. JORES (A.). — Ueber den Einfluss des Lichtes auf die 24-Stundenperioden des Menschen. *Dtsch. Arch. klin. Med.*, **176**, n° 5, 1934.
213. JORES (A.). — Einige prinzipielle Bemerkungen zur Hypophysenhormonforschung. *Klin. Wschr.*, p. 1269, 1934.
214. JORES (A.). — Zur Frage der Identität zwischen Pigmenthormon und corticopom Hormon. *Klin. Wschr.*, p. 132, 1935.
215. JORES (A.). — Welche Schlüsse lassen sich aus einer mit menschlichen Harn positiven Melanophorenreaktion ziehen? *Klin. Wschr.*, p. 1433, 1936.
216. JORES (A.). — Rythmikphysiologie - und pathologie des Menschen. *Naturwiss.*, **24**, p. 408, 1936.
217. JORES (A.). — Die Tagesrythmen in ihrer Bedeutung für die Hormontherapie. *Med. Welt*, **10**, n° 43, 1936.
218. JORES (A.). — Ueber die Funktionen der Hypophyse. *Klin. Wschr.*, p. 689, 1938.
219. JORES (A.) et ARTHUR. — Ueber das Vorkommen des Melanophorenhormons in menschlichen Körperflüssigkeiten. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, **173**, p. 31, 1933.
220. JORES (A.) et BECK (H.). — Melanophorenhormon und Nebennieren. *Z. exp. Med.*, **94**, p. 243, 1934.
221. JORES (A.) et CAESAR (K.-G.). — Ueber die Wirkung des Melanophorenhormons auf Pigmentwanderung und Pupillenweite des Froschauges. *Pflügers Arch.*, **235**, p. 724, 1934.

222. JORES (A.) et GLOGNER (O.). — Gibt es einen funktionstüchtigen Zwischenlappen der menschlichen Hypophyse. *Z. exp. Med.*, **91**, p. 91, 1933.
223. JORES (A.) et HELBRUN (O.). — Ueber das Verhalten des Melanophorenhormons im menschlichen Blute während der Gestationsphasen. *Arch. Gynäk.*, **154**, p. 243, 1933.
224. JORES (A.) und HOELTJE (K.). — Untersuchungen über die das Melanophorenhormon bindende Substanz im Blut von Tieren (Fröschen und Kaninchen) und des Menschen nach Dunkelauferenthalt. *Z. vergl. Physiol.*, **23**, p. 571, 1936.
225. JORES (A.) et LENSSEN (E.-W.). — Sind die Erythrophorenreaktion der Elritze und die Melanophorenreaktion der Frosches identisch? *Endokrinologie*, **12**, p. 90, 1933.
226. JORES (A.) et VELDE (W.). — Ueber das Vorkommen des Melanophorenhormons in menschlichen Organen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.*, **173**, p. 26, 1933.
227. JORES (A.) et WILL (G.). — Erythrophoren- und Melanophorenhormon. *Z. exp. Med.*, **94**, p. 389, 1934.

K

228. KAHN (R.-H.). — Studien über die Innervation der Chromatophoren auf Grund gegensätzlicher Giftwirkungen. *Pflügers Arch.*, **195**, p. 337, 1922.
229. KAHN (R.-H.) und LIEBEN (S.). — Ueber die scheinbaren Gestaltänderungen der Pigmentzellen. *Arch. Anat. u. Physiol.*, **104**, 1907.
230. KARASEK (F.). — Die Innervation der Melanophoren beim Frosch. *Biol. generalis* (Wien), **9**, p. 403, 1933.
231. KARPLUS (H.) und PECZENIK (O.). — Ueber die Beeinflussung der Hypophysentätigkeit durch die Erregung des Hypothalamus. *Pflügers Arch.*, **232**, p. 402, 1933.
234. KIRCHHOFF. — Jahreszeiten und Belichtungen in ihrem Einfluss auf weibliche Genitalfunktionen. *Arch. f. Gynäk.*, **163**, p. 141, 1936.
- 235.*KIRKMAN (H.). — A cytological study of the anterior hypophysis of the guinea pig and a statistical analysis of its cell types. *Americ. J. Anat.*, **61**, p. 233, 1937.
236. KLEINHOLZ (L.-H.). — The melanophore dispersing principle in the hypophysis of *Fundulus heteroclitus*. *Biol. Bull.*, **69**, p. 379, 1935.

237. KLEINSCHMIDT (A.). — Das Verhalten der Melanophoren bei hypophysectomierten Urodelen und parallele Befunde an einem neotenen *Triturus vulgaris*. *Anat. Anz.*, Ergänzungsheft zum **85** Bd, p. 262, 1937.
238. KNAUS (H.-H.), DREIER (N.-B.) and CLARK (A.-J.). — A note on the melanophore dilator action of the pituitary. *J. Physiol.*, **60**, 1925.
239. KOBAYASHI (E.). — Versuche an den Chromatophoren des Frosches I. *Fol. pharmacol. jap.*, **6**, p. 271, 1928.
240. KOBAYASHI (E.). — Versuche an den Chromatophoren des Frosches II. *Fol. pharmacol. jap.*, **6**, p. 280, 1928.
241. KOCHMANN et WAGNER. — Zur Auswertung der Hypophysenpräparaten mit Hilfe der Froschreaktion von HOGBEN und WINTON. *Klin. Wschr.*, 1926.
- 242.*KÖNIGS. — Etude de l'excitabilité des nerfs vaso-moteurs et pigmento-moteurs. *Thèse Sciences*, Paris, 1915.
243. KOLLER (G.) et MEYER (E.). — Versuche über den Wirkungsbereich von Farbwechselhormon. *Biol. Ztrbl.*, **50**, p. 759, 1930.
244. KOLLER (G.) et RODEWALD (W.). — Ueber den Einfluss des Lichtes auf die Hypophysentätigkeit des Frosches. *Pflügers Arch.*, **232**, p. 636, 1933.
245. KOLTZOFF (N.). — Physiologie der Pigmentzellen. *Arch. f. exper. Zellforsch.*, **6**, p. 107, 1928.
246. KOLTZOFF (N.). — L'élément du « temps » dans l'excitabilité physico-chimique. *C. R. Acad. Sc.*, **189**, p. 1318, 1929.
247. KOLTZOFF (N.). — Les principes physico-chimiques de l'irritabilité des cellules pigmentaires, musculaires et glandulaires. *Rev. gén. des Sc.*, **50**, p. 165, 1929.
248. KONSULOFF (St.). — Das Melanophorenhormon im Urin. *Klin. Wschr.*, p. 490, 1934.
249. KONSULOFF (St.). — Schnelldiagnose der Schwangerschaft durch die Melanophorenreaktion. *Klin. Wschr.*, p. 776, 1934.
250. KONSULOFF (St.). — Das Melanophorenhormon im Kolostrum. *Endokrinologie*, p. 323, 1934.
251. KONSULOFF (St.). — Die Fischschuppen als Testobjekt für die Melanophorenreaktion. *Z. exp. Med.*, **99**, p. 109, 1936.
252. KRAUS (E.-J.). — Biologische Auswertung des Kolloids der Rinderhypophyse. *Klin. Wschr.*, p. 1311, 1932.
253. KRAUSE (R.). — Mikroskopische Anatomie der Wirbeltiere. III. Amphibien. Berlin et Leipzig, 1923.

254. KRETSCHMER (E.). — Ueber den Einfluss des Hyperhypophysismus auf das Wachstum. I. Die Entwicklung und Pigmentierung der Amphibienlarven. *Arch. mikr. Anat.*, **101**, p. 4, 1924.
255. KRIZENECKY (J.). — Ueber den Einfluss des Hyperhypophysismus auf das Wachstum, die Entwicklung und Pigmentation der Amphibienlarven. *Arch. mikr. Anat.*, **101**, p. 621, 1924.
256. KROGH (A.). — The pituitary (posterior lobe) principle in circulating blood. *J. Pharm. exp. Therap.*, **29**, p. 177, 1926.
257. KROHN (H.). — Ormone del lobo intermedio ipofisario (intermedia). *Monitore Endocrinologia*, 797 et 897, 1934.
258. KROPP (B.). — The control of the melanophores in the Frog. *J. exp. Zool.*, **49**, p. 289, 1927.
259. KROPP (B.) and PERKINS (E.-B.). — The action of the crustacean chromatophore activator on the melanophores of fishes and amphibians. *Biol. Bull.*, **64**, p. 226, 1932.
260. KRÜGER (P.) et KERN (H.). — Die physikalische und physiologische Bedeutung des Pigmentes bei Amphibien und Reptilien. *Pflügers Arch.*, **202**, p. 119, 1924.
261. KÜSTNER (H.). — Eigenartige Wirkung des Schwangerenserums besonders bei Eklampsie. *Arch. f. Gynäk.*, **132**, p. 202, 1927.
262. KYO (Sh.). — On the melanophore expanding substance in pregnant urine. *J. Chosen med. Assoc.*, **28**, n° 1, 1938.

L

263. LACASSAGNE (A.) et NYKA (W.). — Sur les processus histologiques de la destruction de l'hypophyse par le radon. *C. R. Soc. Biol.*, **116**, p. 956, 1934.
- 264.*LANGLEY (J.-N.). — Le système nerveux autonome. Traduction M. TIFFENAU, Vigot, Paris, 1923.
265. LAPICQUE (L. et M.). — Chronaxie des vaisseaux et des cellules pigmentaires chez la Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, **91**, p. 368, 1924.
266. LASCANO-GONZALEZ (J.-M.). — Infarctus hypophysaires après lésion infundibulo-tubérienne chez le Crapaud. *C. R. Soc. Biol.*, **120**, p. 723, 1935.
267. MC LEAN (A.-J.). — The anuran in bio-titration of pituitrin. *J. Pharm. exp. Therap.*, **33**, p. 301, 1928.
268. MC LEAN (A.-J.). — The route of absorption of the active principles of the posterior hypophysal lobe. *Endocrinology*, **12**, p. 467, 1928.

269. LESZCZYNSKI. — *Arch. int. de pharmacol. et thérap.*, **45**, p. 89, 1933.
270. LEWIS (D.), LEE (F.-C.) and ASTWOOD (E.-B.). — Some observations on intermedin. *Bull. J. Hopkins hosp.*, **61**, p. 198, 1937.
271. LEYDIG. — Ueber die allgemeine Bedeckung der Amphibien. *Arch. mikr. Anat.*, **12**, 1876.
272. LIEBEN (S.). — Ueber die Wirkung von Extrakten chromaffinengewebes auf die Pigmentzellen. *Zblt. f. Physiol.*, **20**, 1906.
273. LISTER. — On the cutaneous pigmentary system of the Frog. *Phil. Trans. Roy. Soc. London*, **148**, 1857.
274. LLEWELLYN (J.). — Light and sexual periodicity. *Nature*, p. 868, 1932.
275. LOEWE et ILLISON. — Eine einfache Methode zur biologischen Wertbestimmung von Hypophysenpräparaten. *Klin. Wschr.*, n. 1612, 1925.
- 276.*LUCIEN (M.), PARISOT (J.) et RICHARD (G.). — L'hypophyse. Doin, édit., Paris, 1934.
277. LUNDSTRÖM (H.-M.) and BARD (Ph.). — Hypophysial control of cutaneous pigmentation in a elasmobranch fish. *Bioll. Bull.*, **62**, p. 1, 1932.
278. LUXEMBOURG (F.). — Hormone mélanotrope et grossesse. *Thèse médecine*, Paris, 1937.

M

279. MAES (J.). — Caractères généraux du syndrome surrénoprive de la Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, **120**, p. 1344, 1935.
280. MANDELSTAMM (A.). — Biologischer Nachweis von Melanophorenhormon bei Schwangerschaft. *Zblt. Gynäk.*, p. 2737, 1937.
281. MANDELSTAMM (A.) et KAPLAN (E.). — Ueber das Melanophorenhormon und seine Beziehungen zu den Geschlechtshormonen. *Ginek.*, p. 5, 1935.
282. MARCHESINI. — Sulla natura e funzioni dei chromatofori della Rana. *Bull. dell. Soc. Zool. Ital.*, 1909.
283. MARRO (C.). — Sulla morfologia comparata del corps pituitario. *Arch. Ital. Anat. et Embr.*, 1911.
284. MARSHALL (F.-H.-A.). — Light as a factor in sexual periodicity. *Nature*, p. 344, 1932.
285. MATSUDA (H.). — Der Einfluss verschiedener Hormone auf die Melanophorenausbreitung durch Hypophysenhinterlappenextrakt. *Fol. pharmacol. jap.*, **19**, p. 377, 1935.

286. MATSUDA (H.). — Studien über die Gestaltsveränderungen der Melanophoren in der Froschhaut. II. Der Einfluss des Adrenalins sowie der dem Adrenalin verwandten Pharmaca und des Histamins auf die durch Hypophysenhinterlappenextrakt bewirkte Melanophorenausbreitung. *Fol. pharmacol. jap.*, **20**, p. 91, 1935.
287. MATSUDA (H.). — Studien über die Gestaltsveränderungen der Melanophoren in der Froschhaut. III. *Fol. pharmacol. jap.*, **20**, p. 117, 1935.
288. MATUO (K.). — Ueber die Melanophorenbewegungen der Haut, insbesondere der Schwimnhaut des Frosches. *Okayama-Igakkaï-Zasshi*, **46**, p. 579, 1934.
289. MAYERSON (H.-S.) et BRANCH (Ch.). — Effect of light and of darkness on thyroïde gland. *Proc. exp. Biol. a. Med.*, **31**, p. 650, 1934.
290. MEYER (L.). — Ueber die Abhängigkeit der Gefäße und der Pigmentzellen von dem Nerveneinfluss. *Virchow's Archiv*, **6**, 1854.
- 291.*MILLOT (J.). — Le pigment purique chez les Vertébrés Inférieurs. *Bull. Biol. France et Belgique*, **57**, p. 261, 1923.
- 292.*MINKIEWICZ (R.). — Rôle des facteurs optiques dans les changements de livrée, chez les Grenouilles adultes. *Acta Biol. Experm. Varsovie*, **8**, p. 102, 1933.
293. MORATO (X.). — La cellule vésiculeuse de la préhypophyse. *Arch. port. des Sc. Biol.*, **5**, p. 60, 1936.
- 294.*MURISIER (P.). — Le pigment mélanique de la Truite. *Rev. Suisse de Zool.*, **28**, 1920.

N

295. NAGEL (W.). — Die vegetative Tonuslage des Frosches und deren Schwankungen. *Z. vergl. Physiol.*, **22**, p. 556, 1935.
296. NITZESCU (I.-I.) et MUNTEANU (N.). — Action mélanophorique de l'hormone sexuelle oestrienne. *Bull. sect. Sc. Ac. roum.*, **16**, p. 211, 1934.
297. NOETHER (P.). — Biologische Auswertung des Kolloïds der Rinderhypophyse. *Klin. Wschr.*, p. 865, 1932.

O

298. OCHOA (S.). — The action of guanidins on the melanophore of the skin of the Frog. *Proc. Roy. Soc. London*, **102**, p. 256, 1928.

299. OKADA (M.). — Ueber die Innervation der Melanophoren in der Schwimmhaut des Frosches. *Okayama Igakkai Zasshi*, **40**, p. 102, 1928.
300. OMURA (K.). — Ueber die melanophorenausbreitende Wirkung des Pituitrins und einiger anderer Organpräparate. *Jap. J. med. Sc. Trans.*, IV, *Pharmacol.*, **4**, p. 84, 1930.

P

301. PARHON (C.-I.), BLINOW (A.) et BRANOVER (F.). — Sur la présence d'une substance expanso-mélanophorique dans l'urine de certains œdémateux. *Bull. Endocr. Soc. Roum. Neur.*, **1**, p. 261, 1935.
302. PARHON (C.-I.) et CAHANE (M.). — Recherches sur la présence d'interméline dans les tissus et les humeurs. *Bull. Endocr. Soc. Roum. Neur.*, **2**, p. 66, 1936.
303. PARHON (C.-I.) et COBAN (B.). — Corrélations oculo-orchitiques. Nouvelle contribution à l'étude des organes actino-récepteurs. *C. R. Soc. Biol.*, **119**, p. 219, 1936.
304. PARKER (G.-H.). — The colour changes of the Tree Toad in relation to nervous and humoral control. *Proc. Nat. Acad. Sc. Washington*, **16**, p. 395, 1930.
- 305.*PARKER (G.-H.). — Humoral agents in nervous activity. Cambridge, 1932.
306. PARKER (G.-H.). — What are the resting and the active states of chromatophores? *Proc. nat. Acad. Sc. U.S.A.*, **21**, p. 286, 1935.
307. PARKER (G.-H.), BROWN jr (F.-A.) and ODIORNE (J.-M.). — The relation of the eyes to chromatophoral activities. *Proc. Amer. Acad. Arts. Sc.*, **69**, p. 439, 1935.
308. PARKER (G.-H.) and SCATHERTY (L.-E.). — The number of neurohumors in the control of frog melanophores. *J. cellul. a. comp. Physiol.*, **9**, p. 297, 1937.
- 308^{bis}. PAULI (W.-F.). — Versuche über den physiologischen Farbenwechsel der Salamanderlarve und der Pfrille. *Z. wiss. Zool.*, **128**, p. 421, 1926.
309. PECZENIK (O.). — Ueber den Mechanismus der Intermediärreaktion. *Z. vergl. Physiol.*, **29**, p. 93, 1933.
- 310.*PENAU (H.), BLANCHARD (L.) et SIMMONET (H.). — L'hypophyse. *Presses Universitaires*, Paris, 1929.
311. PEREDEL'SKY (A.) et BLACHER (L.). — Ueber das Schicksal des Melanins in der Haut hypophysectomierten Amphibien. *Med. Biol.*, **5**, p. 47, 1929.

312. PERKINS (E.-B.) and KROPP (B.). — The crustacean eye hormone as a vertebrate melanophor activator. *Bioll. Bull.*, **63**, p. 108, 1932.
313. PEROTTI (P.). — Innervazione nella cute dei Batraci. *Atti della Soc. It. Milano*, **67**, 1928.
314. POKORNY (F.). — Zur vergleichenden Anatomie der Hypophyse. *Z. f. Anat. u. Entwickl.*, **78**, p. 308, 1926.
315. POPA (G.-T.) et FIELDING (U.). — Expansion des mélanophores sous l'action de l'extrait du lobe antérieur de l'hypophyse mélangé avec des globules rouges. *C. R. Soc. Biol.*, **114**, p. 1139, 1933.
- 316.*POPESCU (D.-D.). — Actions de l'hypophyse. Revue générale de la littérature avec une étude originale sur l'action mélanophorique. *Thèse*, Jassy, 1934.
317. PRZIBRAM. — Einfluss von Infundin- und Adrenalin dosierung auf die Färbung unserer Frösche. *Z. vergl. Physiol.*, **17**, p. 565, 1932.
318. PRZIBRAM. — Rolle der Gesichtswahrnehmungen für den Farbwechsel der Frösche. *Z. vergl. Physiol.*, **17**, p. 574, 1932.
319. PUCCIONI et SIROTICH. — Sulla specificità della reazione melanopofisaria della rana. *Riv. Ital. Ginecol.*, **14**, p. 578, 1933.
320. PUENTE (J.-J.). — Modifications histologiques de la peau du Cra-paud hypophysectomisé. *C. R. Soc. Biol.*, **97**, p. 602, 1927.

R

321. RASMUSSEN (A.-J.). — So-called endocytogenetic origin of chief cells (chromophobes) from chromophiles in the anterior lobe and the origin of the basophilic cells that invade the posterior lobe of human hypophysis. *Anat. Rec. (suppl.)*, **64**, p. 39, 1936.
322. RAZA (S.-H.) and SPURELL (W.-R.). — Some characteristics of the action of urine upon amphibian melanophores. *J. of Physiol.*, **90**, p. 429, 1937.
323. RIMER (G.-E.-G.). — The pituitary gland of *Xenopus laevis*. *Trans. roy. Soc. Sc. Africa*, **19**, p. 341, 1931.
324. RODEWALD (W.). — Die Wirkung des Lichtes auf die Hypophyse von *Rana temp. L.* *Z. vergl. Physiol.*, **21**, p. 767, 1935.
325. RODEWALD (W.). — Der Einfluss der Dunkelheit auf den das Melanophorenhormon bindenden Stoff im Froschblut. *Z. vergl. Physiol.*, **22**, p. 431, 1935.
326. RODEWALD (W.). — Ueber einen das Melanophorenhormon bindenden Stoff in Serum Krebskranker. *Dtsch. med. Wschr.*, p. 726, 1936.

327. ROGOWITSCH. — Die Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse. *Ziegler's Beiträge*, **4**, p. 455, 1888.
328. ROTH (A.). — Ueber die Melanophorenwirksamkeit des menschlichen Hypophysenvordelappens. *Zblt. Path.*, **54**, p. 234, 1932.
329. RÖTHIG. — *Fol. neurobiol.*, **5**, p. 913, 1911.
330. ROUSSY et MOSINGER. — Sur le pouvoir hypophysopexique des neurones végétatifs de l'hypothalamus. Neurocrinie et neuricrinie. *C. R. Soc. Biol.*, **129**, p. 929, 1935.
331. ROWE (L.-W.). — Studies of oxytocin and vasopressin; the effect on frog melanophores. *Endocrinology*, **12**, p. 663, 1928.
- 332.*RYNBERK (G. van). — Ueber den durch Chromotaphorenbedingten Farbwechsel der Tiere. *Ergeb. Physiol.*, **5**, p. 347, 1906.

S

333. SAINT-REMY (G.). — Contribution à l'histologie de l'Hypophyse. *Arch. de Biol.*, **12**, p. 425, 1892.
334. SATO (G.). — Ueber die Absorbierbarkeit der wirksamen Stoffe des Hypophysenhinterlappens an Tierkohle. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.*, **130**, p. 323, 1928.
335. SATÔ KAN. — Studien über die Morphologie und Histologie der Anurenhypophyse. III. Mitt. *Okoyama-Igakkai-Zasshi*, 1935.
336. SAWYER (E.-L.). — The cytology of the hypophysis cerebri of the Bat (*Myotis lucifugus*). *J. Morph.*, **60**, p. 127, 1936.
337. SCHARRER (E.). — Ueber ein vegetatives optisches System. *Klin. Wschr.*, p. 1521, 1937.
- 338.*SCHARRER (E.) et SCHARRER (B.). — Ueber Drüsen-Nervenzellen und neurosekretorische Organe bei Wirbellosen und Wirbeltieren. *Biol. Reviews*, **12**, p. 185, 1937.
339. SCHLAPP (W.). — The active principles of the posterior lobe of the pituitary body. *Q. J. exp. Physiol.*, **15**, p. 327, 1925.
340. SCHMIDT (W. J.). — Ueber die sog. Xantholeucophoren beim Laubfrosch. *Arch. mikr. Anat.*, **93**, 1919.
341. SCHMIDT (W. J.). — Ueber pigmentfreie Ausläufer, Kerne und Zentren der Melanophoren bei den Fröschen. *Arch. f. Zellforsch.*, **15**, p. 269, 1920.
- 341^{bis}. SCHMIDT (W. J.). — Ueber das Verhalten der verschiedenartigen Chromatophoren beim Farbenwechsel des Laubfrosches. *Arch. mikr. Anat.*, **93**, p. 414, 1920.
342. SCHMIDT (C.). — Beitrag zum Cushingschen Syndrom. *Klin. Wschr.*, p. 1437, 1936.

343. SCHURMEYER (A.). — Ueber die Innervation der *Pars intermedia* der Hypophyse der Amphibien. *Klin. Wschr.*, 1926.
344. SEARS (M.). — The responses of the deepseated melanophores in the frog to adrenalin and pituitin. *Proc. Nat. Ac. Sc. Washington*, **17**, p. 280, 1931.
345. SEVERINGHAUS (A.-E.). — A cytological study of the anterior pituitary of the rat, with special reference to the Golgi apparatus and to cell relationship. *Anat. Rec.*, **57**, p. 149, 1933.
346. SEVERINGHAUS (A.-E.). — A suggestive correlation of cytological changes with secretory activity in the cells of the normal human anterior hypophysis. *Anat. Rec. (suppl.)*, **61**, p. 61, 1935.
347. SHEN (T.-C.-R.). — Influence du piperidinométhyl-3-benzodioxane (F. 933) sur les mélanophores de la Grenouille. Rôle de l'hypophyse. *C. R. Soc. Biol.*, **124**, p. 991, 1937.
348. SHEN (T.-C.-R.). — Sur la pharmacologie des mélanophores de la Grenouille. Rôle de l'hypophyse. *C. R. Soc. Biol.*, **126**, p. 433, 1937.
349. SKLOWER (A.). — Das inkretorische System im Lebenszyklus der Frösche (*Rana temp. L.*). I. Schilddrüse, Hypophyse, Thymus und Keimdrüsen. *Z. vergl. Physiol.*, **2**, 1925.
350. SMITH (P.-E.). — Ablation of the hypophysis in frog embryos. *Science*, **44**, p. 280, 1916.
351. SMITH (P.-E.). — The pigment changes in frog larvae deprived of the epithelial hypophysis. *Proc. Soc. exp. Biol.*, **16**, p. 74, 1919.
352. SMITH (P.-E.). — The pigmentary, growth and endocrine disturbances induced in the Anuran Tadpole by the early ablation of the Pars buccalis of the Hypophysis. *Amer. Anat. Mem. Philadelphia*, **11**, p. 1, 1920.
353. SMITH (P.-E.) and GRAESER (J.-B.). — A differential response of the melanophore stimulant and oxytocic autacoid of the posterior hypophysis. *Anat. Rec.*, **27**, p. 187, 1924.
354. SNYDER (F.-F.). — The presence of melanophor expanding and uterus stimulating substance in the pituitary body of early pig embryos. *Americ. J. of Anat.*, **151**, pp. 399-409, 1929.
355. SOLLAUD. — Rôle du système nerveux dans les changements de coloration. *C. R. Ac. Sc.*, **147**, 1908.
- 356.*SOYER. — Etudes sur l'hypophyse. *Arch. d'anat. microsc.*, **14**, p. 145, 1912.

357. SOYER. — Etudes sur l'hypophyse. *C. R. Assoc. Anat.*, 1909.
358. SPAUL (E.-A.). — Experimente on the localisation of the substances in pituitary extracts responsible for metamorphic and pigmentary changes in amphibia. *Brit. J. exp. Biol.*, **2**, p. 427, 1925.
359. SPAUL (E.-A.). — The effect of temperature upon the diffusion and autolysis of the metamorphic and pigmentation principles of the pituitary gland. *Brit. J. exp. Biol.*, **5**, p. 166, 1927.
360. STADERINI (R.). — La hypophysis cerebri degli Anfibi. *Arch. Ital. Anat. e Embr.*, 1908.
361. STEHLE (R.-L.). — Die Melanophoren-erweiternde Wirkung des Hypophysenextraktes. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, **175**, p. 466, 1934.
- 362.*STEHLE (R.-L.). — The Chemistry of the Hormones of the Posterior lobe of the Pituitary Gland. *Ergeb. Vitamin- und Hormonforsch.*, **1**, p. 114, 1938.
363. STEINACH. — Ueber Farbenwechsel bei niedrigen Wirbeltieren bedingt durch die directe Wirkung des Lichtes auf die Pigmentzellen. *Zblt. f. Physiol.*, 1891.
- 363^{bis}. STEINER (J.). — Untersuchungen über die Physiologie des Froschhirns. Braunschweig, 1885.
- 364.*STENDELL (W.). — Zur vergleichenden Anatomie und Histologie der Hypophyse cerebris. *Arch. mikr. Anat.*, **82**, 1913.
365. STERZI (G.). — Intorno alla struttura dell' Ipofisi nei Vertebrati. *Atti dell' Acad. Sc. Veneto*, 1904.
- 365^{bis}. STEWART (F.-W.). — Contribution à l'étude des processus de sécrétion dans l'hypophyse. *Arch. morph. gén. et exp.*, 1922.
366. STIEDA. — Ueber den Bau der Haut des Frosches. *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1865.
367. STUTINSKY (F.). — Expansion des Erythrophores chez *Phoxinus laevis* par des produits non hypophysaires. *C. R. Soc. Biol.*, **115**, p. 241, 1934.
368. STUTINSKY (F.). — Déterminisme expérimental de l'expansion des chromatophores. *C. R. Soc. Biol.*, **116**, p. 284, 1934.
369. STUTINSKY (F.). — Sur la physiologie des Erythrophores du Vairon; action des extraits hypophysaires. *Bull. Soc. Zool.*, **60**, p. 173, 1935.
370. STUTINSKY (F.). — Effets de l'illumination continue sur la structure de la glande pituitaire de la Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, **123**, p. 421, 1936.
371. STUTINSKY (F.). — Inclusions cytoplasmiques dans certains neurones du mésencéphale de la Grenouille aveuglée. *C. R. Soc. Biol.*, **124**, p. 137, 1937.

372. STUTINSKY (F.). — Modifications histologiques de l'hypophyse de la Grenouille après lésion infundibulaire. *C. R. Assoc. Anat.*, p. 396, 1937.
373. STUTINSKY (F.). — Sur des zones de régénération dans l'hypophyse de la Grenouille adulte. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, p. 184, 1938.
374. STUTINSKY (F.). — Neurocrinie hypophysaire et « réflexe photopituitaire » chez la Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, **127**, p. 409, 1938.
375. SULZBERGER (M.-B.). — The pituitary hormone intermedin as the active antidiuretic in the treatment of diabetes insipidus. *J. amer. med. Assoc.*, **100**, p. 1928, 1933.
376. SULZBERGER (M.-B.). — Zur Frage des Pigmenthormons. *Klin. Wschr.*, p. 489, 1936.
377. SWINGLE (W.-W.). — Die Beziehungen der Pars Intermedia der Hypophyse und der Glandula Pinealis zu Pigmentveränderungen der Anurenlarven. *Anat. Rec.*, **21**, p. 87, 1921.
378. SZCZESNY. — Beiträge zur Kenntniss der Textur der Froschhaut. *Inaug. Dissert.*, Dorpat, 1867.

T

379. THOMAS (J.-A.). — Un mode nouveau de multiplication cellulaire directe. La méroamitose. *C. R. Ac. Sc.*, **201**, p. 988, 1935.
380. THOMAS (J.-A.). — Au sujet de considérations qui viennent d'être publiées sur le mode de multiplication cellulaire nommé méroamitose. *Arch. f. exp. Zellf.*, **21**, p. 281, 1938.
381. THOMASCHEK (K.). — Histologischer Vergleich einiger Drüsen mit innerer Sekretion der undifferenzierten Rasse mit denen der differenzierten Rasse von *Rana temp.* *Z. mikr. Anat. Forsch.*, **34**, p. 539, 1933.
- 381^{bis}. TILNEY (F.). — Contribution to the study of the Hypophis cerebri with special reference to its comparative histology. *Mem. Wistar Inst. of Anat.*, 1911.
382. TRENDLENBURG (P.). — Weitere Versuche über den Gehalt des Liquor cerebrospinalis an wirksamen Substanzen des Hypophysenhinterlappens. *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, **124**, p. 255, 1926.
- 383.*TRENDLENBURG (P.). — Die Hormone. 2 vol. Springer, édit., Berlin, 1929 et 1934.
384. TREUTER (W.-H.). — Eine bequeme Methode zur Prüfung von Hypophysenpräparaten. *Zblt. f. Gynäk.*, p. 831, 1925.

385. TSCHERNIKOFF. — Zur Physiologie der Hypophysis cerebri des Frosches. *Pflügers Arch.*, **212**, p. 187, 1926.
386. TURNER (H.-H.). — Traitement du diabète insipide par l'intermédiine et la pitmélanine. *Endocrinology*, **19**, p. 275, 1935.

U

387. UMEZAWA (R.). — Melanocyte reaction of the preparation of pituitary body and the urine of cancer patient. *Jap. J. Obstetric*, 1936.

V

389. VEIL (C.). — Recherches pharmacodynamiques sur la cellule pigmentaire en vue de la théorie des mouvements rythmiques. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **15**, p. 498, 1933.
390. VEIL (C.). — Sur le mécanisme du changement de couleur chez les Poissons. *C. R. Ac. Sc.*, **201**, p. 914, 1935.
391. VEIL (C.). — Sur le mécanisme du changement de couleur chez les Poissons. *J. Physiol. et Path. gén.*, **34**, p. 824, 1936.
392. VEIL (C.) et MAY (R.-M.). — Hypophysectomie et changement de couleur chez la Torpille (*Torpedo marmorata*). *C. R. Soc. Biol.*, **124**, p. 917, 1937.
- 393.*VERNE (J.). — Les pigments dans l'organisme animal. Doin, édit., Paris, 1926.
- 394.*VERNE (J.). — Hypophyse et pigmentation: l'hormone mélanotrope, in RÉGULATIONS HORMONALES, Baillière, édit., Paris, 1937.
395. VERNE (J.) et VILTER (V.). — Réactions pharmacodynamiques des mélanocytes de l'écaille isolée. *C. R. Soc. Biol.*, **119**, p. 1312, 1935.
396. VILTER (V.). — Modifications du système mélanique chez les Axolotls soumis à l'action de fonds blancs ou noirs. *C. R. Soc. Biol.*, **108**, p. 774, 1931.
397. VILTER (V.). — Mécanisme de la mélanisation épidermique chez l'Axolotl vivant sur fond noir. *C. R. Soc. Biol.*, **108**, p. 836, 1931.
398. VILTER (V.). — Origine des cellules mélanisées dans l'épithélium de l'Axolotl soumis à l'action du fond noir. *C. R. Soc. Biol.*, **108**, p. 941, 1931.
399. VILTER (V.). — Migration des mélanophores dermiques dans l'épiderme chez l'Axolotl. *C. R. Soc. Biol.*, **110**, p. 938, 1932.

400. VILTER (V.). — Les rapports entre les mélanophores et les terminaisons nerveuses « pigmentomotrices ». *C. R. Soc. Biol.*, **110**, p. 1286, 1932.
401. VILTER (V.). — Interprétation des réactions chromatiques des mélanophores d'après leurs localisations. *C. R. Soc. Biol.*, **112**, p. 280, 1933.
402. VILTER (V.). — La nature sympathique du contrôle neuro-humoral de la pigmentation mélanique chez l'Axolotl. *C. R. Soc. Biol.*, **112**, p. 1207, 1933.
403. VILTER (V.). — Les rapports entre le contrôle humoral et neuro-humoral de la pigmentation mélanique de l'Axolotl. *C. R. Soc. Biol.*, **112**, p. 1653, 1933.
- 404.*VILTER (V.). — Le mélanoblaste dendritique des Vertébrés et sa signification fonctionnelle. *Bull. Soc. Derm. et Syph.*, 1935.
- 404^{bis}. VILTER (V.). — Déterminisme nerveux du dessin mélanique chez l'Axolotl. *C. R. Soc. Biol.*, **123**, p. 1137, 1936.
405. VILTER (V.). — Les rapports entre les localisations rétiniennes et la polarisation dorsoventrale de la livrée mélanique chez l'Axolotl. *C. R. Soc. Biol.*, **124**, p. 47, 1937.
406. VILTER (V.). — Rapports entre les champs rétiniens et l'activité sympathique locale de la peau de l'Axolotl. *C. R. Assoc. Anat.*, p. 448, 1937.
407. VORONCOVA (M.). — Die Spezifität des Hypophysenhormons auf die Hautpigmentreaktion des Axolotls. *Trudy Labor. eksper. Biol. Moskov. Zooparka*, **4**, p. 89, 1928.
408. VULPIAN. — Leçons sur l'appareil vaso-moteur. 1875.
409. VUNDER (P.). — Der Einfluss der Hypophysentransplantation auf ihre Aktivität. *Trudy Dinam Razvit*, **6**, p. 73, 1931.

W

410. WACHHOLDER (K.) und MORGENSTERN (V.). — Der Einfluss von Wirksubstanzen der Nebennierenrinde und von Adrenalin auf die Leistungen der Muskel normaler und nebennierenloser Frösche. *Pflügers Arch.*, **232** p. 444, 1933.
411. WEINBERG (E.). — On the structure and nerve supply of the posterior lobe of the hypophysis cerebri. *Fol. Neuropath. Estoniana*, **10**, 1931.
412. WEINBERG (E.). — Ueber die Beziehung der Nervenfaserverteilung zur Sekretausscheidung in der Pars nervosa und intermedia der Hypophyse. *Anat. Anz.*, **76**, p. 155, 1933.

- 413.*WEISS. — Contribution à l'étude histologique de la glande pituitaire du Cobaye à l'état normal, au cours de la gestation et dans le post-partum. *Thèse médecine*, Nancy, 1934.
414. WERNER (F.). — Ueber die Veränderung der Hautfarbe bei europäischen Batrachiern. *Verh. K. K. Zool. Bot. Ges. Wien*, **40**, 1890.
415. WITSCHI (E.). — Exchange of hypophysis hormones in parabiotic Amphibians. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, **28**, p. 869, 1931.
416. WITTICH (von). — Die grüne Farbe der Haut unserer Frösche, ihre physiologischen und pathologischen Veränderungen. *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1854.

Z

417. ZAHL (P.-A.). — Cytological changes in frog pituitary considered in reference to sexual periodicity. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, **33**, p. 56, 1935.
- 418.*ZAHL (P.-A.). — Cytologische Untersuchungen über die Hypophysis cerebri des weiblichen Frosches. *Z. f. mikros. Anat. Forsch.*, **42**, p. 303, 1937.
419. ZIESKE (R.). — Einfluss der Entfernung von Hypophyse oder Auge auf den Farbwechsel des Laubfrosches. *Z. vergl. Physiol.*, **17**, p. 606, 1932.
420. ZONDEK (B.). — Chromatophorotropic principle of the pars intermedia of the pituitary. *J. Amer. Med. Assoc.*, **104**, p. 637, 1935.
421. ZONDEK (B.) et KROHN (H.). — Ein Hormon der Hypophyse, Zwischenlappenhormon (Intermedin). *Naturwiss.*, **20**, p. 134, 1932.
422. ZONDEK (B.) et KROHN (H.). — Hormon des Zwischenlappens der Hypophyse (Intermedin). I. Die Rotfärbung der Elritze als Testobjekt. *Klin. Wschr.*, p. 405, 1932.
423. ZONDEK (B.) et KROHN (H.). — II. Intermedin im Organismus (Hypophyse, Gehirn). *Klin. Wschr.*, p. 849, 1932.
424. ZONDEK (B.) et KROHN (H.). — III. Zur Chemie, Darstellung und Biologie des Intermedins. *Klin. Wschr.*, p. 1293, 1932.
-

ADDENDUM

425. JORES (A.). — Aenderungen des Hormongehaltes der Hypophyse mit dem Wechsel von Licht und Dunkelheit. *Klin. Wschr.*, p. 1713, 1935.
426. JORES (A.). — Ueber Hormonuntersuchungen bei Morbus Cushing. *Klin. Wschr.*, p. 1348, 1935.
427. JORES (A.) et FREES (J.). — Die Tagesschwankung der Schmerzempfindung. *Dtsch. med. Wschr.*, p. 962, 1937.
428. SCHERBAKOWA (O.-P.). — Studies on the diurnal periodicity of physiological processes in higher mammals. I. The normal diurnal periodicity of physiological processes. *Bull. Biol. et Méd. exp. U.R.S.S.*, **4**, p. 327, 1937.
429. WELSH (J.-H.). — Diurnal rythms. *Quart. Rev. Biol.*, **13**, p. 123, 1938.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	I
INTRODUCTION	3
PREMIÈRE PARTIE	
<i>Etude anatomique et histologique de la glande pituitaire de la Grenouille</i>	9
Généralités	11
CHAPITRE PREMIER. — <i>Anatomie macroscopique</i>	13
Lobe principal	14
Lobe intermédiaire	14
Lobe nerveux	14
L'infundibulum	14
CHAPITRE II. — <i>Anatomie microscopique</i>	17
Capsule conjonctive	17
Lobe principal	17
Lobe intermédiaire	22
Lobe nerveux	23
Lobes latéraux	24
CHAPITRE III. — <i>Etude cytologique du lobe principal</i>	27
Les différents types cellulaires	28
1° la cellule éosinophile	29
2° la cellule cyanophile	32
3° la cellule chromophobe	33
4° la cellule jeune	34
Rapports numériques des divers types cellulaires	34

	Page.
CHAPITRE IV. — <i>Rapports des différents types cellulaires du lobe principal</i>	37
a) Théorie uniciste	37
b) Théorie dualiste	41
CHAPITRE V. — <i>Régénération des cellules du lobe principal</i>	43
Endocytogénèses	44
Centres de régénération	48
CHAPITRE VI. — <i>Etude cytologique des autres lobes hypophysaires</i>	53
I. Lobe intermédiaire	53
II. Lobe nerveux	58
III. Lobes latéraux	58
CHAPITRE VII. — <i>La sécrétion hypophysaire</i>	59
CHAPITRE VIII. — <i>Vascularisation et innervation de l'hypophyse</i> .	65
I. Vascularisation	65
II. Innervation	66

DEUXIÈME PARTIE

<i>Le mélanocyte</i>	69
Généralités	71
CHAPITRE PREMIER. — <i>Morphologie du mélanocyte</i>	73
Rappel historique	73
Description des mélanocytes	73
a) le mélanocyte dermique	74
b) le mélanocyte épidermique	76
Répartition des mélanocytes	81
CHAPITRE II. — <i>Conditions générales de la mélanocinèse</i>	89

	Page s
CHAPITRE III. — <i>Influence du système nerveux sur la mélanocinèse</i>	93
I. Influence du système nerveux périphérique	95
II. Influence du système nerveux central	100
CHAPITRE IV. — <i>Influence du système circulatoire sur la mélanocinèse</i>	103
I. Hypophyse et mélanocyte	103
1° Résultats de l'hypophysectomie	104
2° Résultats des implantations d'hypophyse	105
3° Résultats de l'injection d'extraits hypophysaires....	105
Origine de l'hormone mélanophorodilatatrice	107
II. Surrénale et mélanocyte	112
1° Résultats de la surrénalectomie	112
2° Résultats de l'injection d'adrénaline	113

TROISIÈME PARTIE

<i>Les corrélations opto-pituito-mélanocytiques</i>	115
Généralités	117
CHAPITRE PREMIER. — <i>Influence de la lumière sur le chromatophore</i>	119
Rôle des yeux dans le réflexe d' « adaptation »	122
CHAPITRE II. — <i>Action de la lumière sur l'hypophyse</i>	129
I. Modifications physiologiques de l'hypophyse	129
a) Influence de la lumière	129
b) Influence de l'obscurité	130
II. Modifications cytologiques de l'hypophyse	133
1° Animaux obscurés	133
2° Animaux avec illumination continue sur fond blanc.	136
Discussion des résultats	138
3° Animaux avec illumination continue sur fond noir.	142

	Pages
CHAPITRE III. — <i>Les voies du réflexe opto-pituitaire</i>	145
1° La voie opto-hypothalamique	145
2° La voie hypothalamo-pituitaire	147
CHAPITRE IV. — <i>Action de la lumière sur la surrénale</i>	157
CHAPITRE V. — <i>Influence de la lumière sur les rythmes physiologiques</i>	163
I. Rythme nycthémeral	163
II. Rythmes saisonniers	173
CHAPITRE VI. — <i>Considérations générales et conclusions</i>	183
RÉSUMÉ	191
BIBLIOGRAPHIE	195
TABLE DES MATIÈRES	225



